UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER

ANNÉE 1971 N° 37

LES EXOPHTALMIES ENDOCRINIENNES

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en février 1971

PAR

Max SAMARAN

Ancien Externe des Hôpitaux
Diplômé d'Etudes spéciales d'O.P.H.

MEMBRES DU JURY :

MM.	DEODATTI	*Président.*
	BOULARD	*Assesseurs.*
	BEC	
	GAUBERT	
	ROCHICCIOLI	*Suppléant*

TOULOUSE
IMPRIMERIE TOULOUSAINE
Vve LION
16, rue Lakanal, 16

1971

SAMARAN (Max).

Les exophtalmies endocriniennes.

Toulouse, Imp. Toulousaine, 1971, in-8°, 176 pages.

Thèse Médecine, Toulouse, 1971, n° 37.

SAMARAN (Max).

Les exophtalmies endocriniennes.

Toulouse, Imp. Toulousaine, 1971, in-8°, 176 pages.

Thèse Médecine, Toulouse, 1971, n° 37.

SAMARAN (Max).

Les exophtalmies endocriniennes.

Toulouse, Imp. Toulousaine, 1971, in-8°, 176 pages.

Thèse Médecine, Toulouse, 1971, n° 37.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536520_0043

LES EXOPHTALMIES ENDOCRINIENNES

UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER

ANNÉE 1971 N° 37

LES EXOPHTALMIES ENDOCRINIENNES

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en février 1971

PAR

Max SAMARAN

Ancien Externe des Hôpitaux
Diplômé d'Etudes spéciales d'O.P.H.

MEMBRES DU JURY :

MM.	DEODATTI	*Président.*
	BOULARD	*Assesseurs.*
	BEC	
	GAUBERT	
	ROCHICCIOLI	*Suppléant*

TOULOUSE
IMPRIMERIE TOULOUSAINE
VVE LION
16, rue Lakanal, 16

1971

UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER

TABLEAU DU PERSONNEL

Doyens honoraires ..... MM. Lazorthes, Gorse
Calvet, Brustier

Professeurs honoraires : MM. Vallois, Tapie, Delas, Riser, Bugnard, Vincent, Morel, Bouisset, Calmettes, Thomas, Lagrot, Dulucq.

UNITES MEDICALES

Président de l'Université	MM.	Lareng
Premier Vice-Président		Mathis
Directeur de l'Unité des Sciences Médicales Toulouse-Purpan		Monnier
Directeur de l'Unité des Sciences Médicales Toulouse-Rangueil		Enjalbert

PROFESSEURS

Clinique médicale et cardiologique	MM.	Dardenne
Clinique médicale Sud		Gadrat
Clinique chirurgicale		Ficat
Clinique chir. A et Gynécologie		Poulhès
Clinique chir. B et du Cancer		Grimoud
Clinique chir. infantile et Orthop.		Pasquié
Clin. chir. orthop. et traumatol.		Rieunau
Clinique chir. cardio-vasculaire		Enjalbert
Clinique mal. cutanées et syphil.		Bazex
Clinique maladies voies urinaires.		Lhez
Clinique des maladies infectieuses		Armengaud Max.
Clinique méd. infantile et Puéric.		Sorel
Clinique méd. Première Enfance.		Bardier
Clinique de Neuro-Chirurgie		Lazorthes G.
Clinique neurol. et psychiatrique		Géraud
Clinique obstétricale		Pontonnier
Clinique odonto-stomatologique		Cadenat
Clinique ophtalmologique		N...
Clin. ORL et Chir. maxillo-faciale		Calvet
Clinique de Pneumo-Phtisiologie		Delaude
Clinique rhumatologique		Ruffié René
Accouchement et Obstétricie soc.		Monroziès
Anatomie		Bastide
Anatomie pathologique		Fabre Jacques
Anesthésie et Réanimation		Lareng Louis
Bactériologie et Virologie	Mme	Enjalbert
Biophysique médicale A	MM.	Auvergnat
Biophysique médicale B		Bru
Chimie biologique		Valdiguié Paul
Electro-radiologie		Marquès
Embryologie générale		Broussy Jean
Hématologie		Ruffié Jacques
Histologie		Bimes
Hydrologie, Thérap. et Climatol.		N...
Cardiologie clinique et expérim.		N...
Hygiène et Médecine sociale		Monnier
Immunologie		Ducos
Méd. légale et Méd. du travail		Planques
Pathologie chirurgicale		Dambrin
Pathologie gén. et Méd. expérim.		Sendral
Pathologie médicale		Ribaut
Physiologie		Laporte Yves
Physiol. appliquée et Pharmacol.		Baisset
Sémiologie et Clinique médicale		Laporte Jacques
Thérapeutique		Darnaud

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Histologie et Embryologie	MM.	Guilhem
Anatomie pathologique		Boulssou
Biochimie médicale		Douste-Blazy
Histologie et Embryologie		Planel
Oto-Rhino-Laryngologie		Claux
Pathologie médicale		Boulard
Physiologie		Montastruc
Physiologie		Bessou
Physique médicale		Commanay
Pneumo-Phtisiologie		Miguères

Secrétaire général de l'Université M. Prineau J.-P.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie pathologique	MM.	Fabre Jean
Bactériol., Parasitol., Virologie	Mme	Lareng M. B.
Biochimie médicale		Valdiguié Pierre
Chirurgie générale		Gédéon
Chirurgie générale		Sarrazin
Chirurgie thorac. et cardio-vasc.		Eschapasse
Electro-radiologie		Pons
Electro-radiologie		Roulleau
Médecine gén. et thérapeutique		Bollinelli
Ophtalmologie		Déodati
Pédiatrie		Dalous
Neuro-Chirurgie		Espagno Jacque
Médecine gén. et thérapeutique		Suc
Pédiatrie		Régnier
Médecine générale		Ribet

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Carcinologie	MM.	Estrade
Médecine gén. et thérapeutique		Bès
Pathologie expérimentale		Gleizes
Médecine générale		Arlet Jacques
Dermatologie, Vénéréologie		Dupré
Thérapeutique		Denard
Physiologie		Géral J.-Pierre
Cardiologie		Bounhoure
Thérap., Réanimation méd., Rééd. fonctionnelle et Hydrologie		Salvador M.
Radiologie		Combes Pierre
Pneumo-Phtisiologie		Albarède J.-L.
Pédiatrie génétique médicale		Rochiccioli P.
Chirurgie générale		Escat Jean
Chirurgie générale		Costagliola
Orthopédie, Traumatologie, Chir. plastique et reconstructive		Uthéza Guy
Urologie		Pontonnier F.
Histol., Embryol., Cytogénétique		Soleilhavoup
Biophysique		Guiraud Rober
Physiologie		Pagès Bernard
Parasitologie		Larrouy
Immunol., Hématol., Mal. du sang		Bierme Robert
Anatomie et Organogénèse		Juskiewenski S
Médecine interne		Fédou Robert
Médecine générale		Rascol

AGREGES

Médecine générale	MM.	Calazel
Médecine générale		Le Tallec
Chirurgie générale		Gaubert
Médecine légale		Grèzes-Rueff
Neurologie et Psychiatrie		Gayral
Ophtalmologie		Bec

AGREGES LIBRES

Chirurgie générale	MM.	Souquet
Pathologie chirurgicale		Dieulafé
Obstétrique		Espagno G.

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Psychiatrie ..... M. Laboucarie

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 mai 1891.)

UNIV. LEIDEN BIBL.

Je dédie cette thèse :

A MA FEMME

A MES ENFANTS,

ISABELLE ET FLORENCE

A MES PARENTS

A MES BEAUX-PARENTS

A MES GRANDS-PARENTS

A MA SŒUR ET MES FRÈRES

A MON BEAU-FRÈRE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur DÉODATTI

Professeur de Clinique Ophtalmologique
Chef de Service d'Ophtalmologie des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'honneur

Vos conseils, témoignage de votre grande expérience, nous ont été particulièrement utiles dans l'élaboration de cette thèse dont vous avez eu l'idée.

Nous avons pu apprécier, dans le Service, la qualité de votre enseignement et votre sens de l'humain.

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider notre jury de thèse.

Permettez-nous de vous exprimer notre reconnaissance et notre respectueux attachement.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

Monsieur le Professeur BOULARD

Professeur à la Faculté
Médecin des Hôpitaux

Nous avons toujours trouvé auprès de vous un accueil très cordial.

Vous nous faites le grand honneur de nous confier les observations de votre Service.

Pour tout cela, nous vous témoignons gratitude et respect.

Monsieur le Professeur BEC

Professeur Agrégé d'Ophtalmologie

Vous nous avez prodigué votre enseignement avec beaucoup de clarté. Nous avons pu apprécier la rigueur et la finesse de votre esprit clinique ainsi que votre bienveillance à l'égard des malades.

Vos conseils dans la rédaction de ce travail nous furent précieux.

Soyez assuré de notre respectueuse admiration.

Monsieur le Professeur GAUBERT

Professeur Agrégé de Chirurgie générale

Nous avons eu la chance de profiter pendant notre externat de votre brillante érudition et de vos profondes qualités humaines.

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en siégeant à ce jury de thèse.

Soyez assuré de notre profond respect.

Monsieur le Professeur ROCHICCIOLI

Professeur Agrégé à la Faculté

Vous avez bien voulu accepter de juger ce travail, c'est pour nous une grande joie.

Les conseils que vous nous avez prodigués au cours de nos études ont été précieux.

Nous vous remercions et vous assurons de notre profonde reconnaissance.

A nos Maitres de la Faculté et des Hôpitaux

A Monsieur le Professeur CALMETTES
Professeur de Clinique Ophtalmologique
Chevalier de la Légion d'honneur

A Monsieur le Docteur DELFOUR
Ancien Chef de Clinique Ophtalmologique de la Faculté

A Monsieur le Docteur BÉCHAC
Ancien Chef de Clinique Ophtalmologique de la Faculté

Au Médecin Colonel FONTAN
Professeur Agrégé du Val-de-Grâce

A Monsieur le Docteur DELPECH
Ancien Chef de Clinique Ophtalmologique à la Faculté
Assistant des Hôpitaux

A Monsieur le Docteur CAMEZIND
Chef de Clinique Ophtalmologique à la Faculté

A Monsieur le Docteur BÉZY
Ancien Chef de Clinique à la Faculté

A Monsieur le Docteur LABRO
Chef de Clinique Ophtalmologique à la Faculté

A nos amis et au personnel
du Service d'Ophtalmologie et d'Orthopsie
de l'Hôpital de la Grave

A nos camarades de l'externat

Nous remercions l'Institut CHIBRET qui a mis gracieusement à notre disposition son Service de documentation bibliographique.

INTRODUCTION

Les exophtalmies que nous nous proposons d'envisager dans ce travail comportent encore de nombreuses incertitudes, et la masse des recherches accumulées depuis Parry (1825) rend compte de l'importance du sujet, de l'intérêt qu'il a toujours suscité et des difficultés de son individualisation.

Mais il convient tout d'abord de bien définir les deux termes exophtalmie et endocrinienne. Au sens étymologique, l'exophtalmie désigne la saillie du globe oculaire en avant et apparaît ainsi comme synonyme de protrusion. Mais nous élargirons le cadre de cette étude en envisageant toutes les manifestations oculaires accompagnant une exophtalmie endocrinienne. En effet, ces exophtalmies peuvent relever de désordres hormonaux divers et on les rencontre dans l'acromégalie, la maladie de Cushing, les myxœdèmes primaires ou acquis, mais surtout dans la maladie de Basedow. Ce sont les perturbations de l'axe neuro-hypophyso-thyroïdien qui retiendront plus particulièrement notre attention, le retentissement oculaire y étant très fréquent.

Mais, répétons-le, les incertitudes sont grandes à la fois pathogéniques, cliniques et thérapeutiques :

• Incertitudes pathogéniques car les exophtalmies endocriniennes ont successivement été attribuées au système nerveux sympathique, à la thyroïde et à l'hypophyse par l'intermédiaire de la T.S.H. Et nous verrons au cours de cette étude l'apparition de nouvelles conceptions pathogéniques.

• Incertitudes cliniques quant aux difficultés de classification puisque, si l'on oppose classiquement deux types d'exophtalmie endocrinienne : l'exophtalmie commune simple et l'exophtalmie œdémateuse maligne, il est difficile de dire s'il s'agit de deux affections distinctes ou de deux étapes évolutives d'un même processus pathologique.

• Incertitudes thérapeutiques enfin car la multiplicité des traitements successivement proposés rend compte de l'importance des indications thérapeutiques et leur étude retiendra toute notre attention.

Il nous a donc semblé utile, à la lumière de nombreux travaux et publications, de faire une revue générale pour tenter de clarifier et d'ordonner cette question en tenant compte des dernières données pathogéniques cliniques et thérapeutiques. C'est donc dans ces trois directions, à partir de vingt-cinq observations recueillies dans le Service du Professeur Boulard et à la Clinique Ophtalmologique, que sera plus particulièrement orienté ce travail.

Nous diviserons cette étude en sept chapitres :

— Clinique.
— Formes cliniques.
— Diagnostic différentiel.
— Diagnostic étiologique.
— Pathogénie.
— Anatomie pathologique.
— Traitement.

Mais, devant l'importance de ce sujet et la richesse de la littérature, une approche historique de cette question semble nécessaire.

HISTORIQUE

Nous devons à de Saint-Yves (1772) les trois premières observations d'exophtalmie endocrinienne. Mais les artistes des civilisations précolombiennes nous en apportent déjà quelques exemples. Témoin, une tête de céramique provenant des environs d'Acapulco et porteuse d'une exophtalmie de type basedowien, mais dont le volume du cou est normal. Ce type d'exophtalmie est d'ailleurs assez fréquemment reproduit par les artistes mexicains et péruviens dans des régions où l'endémie goitreuse (« mazococo liztli » en langue nahualt) est largement répandue (Coury).

Dans les écrits posthumes de Parry (1825) sont retrouvées les descriptions de huit cas d'exophtalmies endocriniennes. Graves (1835), en tant que généraliste, et Basedow, en 1840, en tant qu'ophtalmologiste, contribuent largement à la notion du concept goitre exophtalmique. Ce dernier rapporte d'ailleurs les premiers cas de kératite au cours d'exophtalmies malignes. En 1849, Dalrymple et Cooper, par des recherches séméiologiques complétées plus tard par celles de De Graefe, Stellwag, Joffroy et Gilford, donnent à l'affection ces principales caractéristiques cliniques.

Claude Bernard, en 1852, apporte l'une des premières explications pathogéniques. Il obtient en effet une exophtalmie chez l'animal par excitation du sympathique cervical. Si bien que Jaboulay (1896), s'appuyant sur cette théorie, préconise la résection du sympathique cervical comme traitement de l'exophtalmie

chez l'homme. Approches thérapeutiques d'ailleurs contemporaines de celles de Kronlein (1888) et Dollinger (1911), qui réalisent les premières trépanations orbitaires décompressives temporales.

En 1931, Justin-Besançon et Marcel Labre et, après eux, Gilbert Dreyfus reproduisent une exophtalmie chez l'animal grâce à la thyroxine et aux sympathicomimétiques.

Shockaert (1931) met en évidence les propriétés exophtalmiantes de l'hormone thyréotrope.

A la suite de remarquables travaux, Mulvany, en 1944, aboutit à la conception de deux types d'exophtalmies : une forme thyréotrope, une forme thyréotoxique.

Smelser, en 1943, rend compte de travaux sur la teneur en graisse et en eau du tissu orbitaire. Rundle et Pochin (1944) et Ida Mann (1946) mettent l'accent sur la possibilité d'exophtalmies au cours des hypothyroïdies.

En 1950, Asboe-Hansen et Iversen rendent compte, dans leurs remarquables travaux, de l'importance des mucopolysaccharides dans les tissus rétro-orbitaires. Ces notions seront confirmées, plus tard, par Kroll et Kuwabara (1966) et Haddad (1967). Danis et Mahaux (1951), adoptant une nouvelle classification, opposée à celle de Mulvany, voient dans les différents types d'exophtalmies plusieurs aspects évolutifs de la même affection. Cette conception sera, d'ailleurs, confirmée plus tard (1959) par Brain et Russel.

Paufique, en 1951, préconise la radiothérapie hypophysaire. En 1954, une étape importante dans l'explication pathogénique des exophtalmies endocriniennes est franchie par Dobyns et Stelman qui isolent de la thyréostimuline une fraction exophtalmiante : l'E.P.S. L'existence de ce facteur sera d'ailleurs confirmée plus tard par Derkinderen et ses collaborateurs (1956), Rouher

et ses collaborateurs (1961), Frisen (1965), Horster et Dardenne (1967).

Mais parallèlement, depuis l'observation initiale d'Adams et Purves (1956), s'est élaboré un concept pathogénique entièrement nouveau : le L.A.T.S., qui accorde une importance majeure eux facteurs immunologiques. Les travaux ultérieurs de MacKenzie (1961), Pimstone (1964), Kurihara (1965), Kriss et Klotz (1967), Haddad (1968), Guinet (1968) sont venus confirmer cette hypothèse. Ce qui a conduit à l'introduction des médications immunodépressives (Simonin, 1969) dans l'arsenal déjà riche du traitement des exophtalmies endocriniennes.

ÉTUDE CLINIQUE

L'étude clinique des exophtalmies endocriniennes permet d'opposer deux formes de gravité très différente :

— les exophtalmies communes simples,

— les exophtalmies œdémateuses malignes.

Elles surviennent le plus souvent dans un contexte général qui permet d'orienter le diagnostic étiologique.

De sorte que cette étude comportera trois paragraphes :

— examen d'une exophtalmie commune simple;

— examen d'une exophtalmie œdémateuse maligne;

— bilan général.

EXAMEN D'UNE EXOPHTALMIE COMMUNE SIMPLE

Avant de préciser les caractères cliniques de cette exophtalmie, il convient d'étudier les différents temps de l'examen d'un exophtalme en insistant plus particulièrement sur l'exophtalmométrie, l'orbitonométrie et la phlébographie.

I. Examen d'un exophtalme

1° *L'interrogatoire*

Il recherchera la date d'apparition de l'exophtalmie, son mode et sa rapidité d'évolution. Il appréciera, de plus, le retentissement fonctionnel par la mise en évidence de symptômes divers tels que : larmoiement,

photophobie, douleurs oculaires péri- ou rétro-orbitaires, diplopie.

2° *L'inspection*

— Appréciera l'état des paupières, leur aspect, leur forme, la coloration de leurs téguments, l'état du bord libre au repos.

— Permettra l'étude de la rétraction palpébrale supérieure, de la motricité palpébrale et du clignement.

3° *L'acuité visuelle*

Rarement modifiée au cours des exophtalmies communes simples, elle fera l'objet de soins attentifs au cours de l'exophtalmie maligne où toute baisse de l'acuité visuelle au-dessous de 5/10 doit imposer la mise en œuvre de thérapeutiques urgentes médicales, voire chirurgicales.

4° *L'exophtalmométrie*

Seule, elle permet d'apprécier l'importance de la protrusion oculaire souvent évoquée à tort lors de rétractions palpébrales importantes.

De nombreux appareils ont été proposés : lunettes de Javal, statomètre de Snellen, exophtalmomètre de Rollet, de Hertel, de Lelièvre et Renard, règle transparente de Berens, règle de Luedde.

C'est l'exophtalmomètre décrit par Hertel [1] en 1905 et perfectionné par Rollet que nous avons utilisé. Prenant appui sur l'apophyse orbitaire externe il permet, par un système de prismes, la projection de l'image cornéenne sur une règle graduée. Les causes d'erreur sont certaines mais, dans l'ensemble, ces mesures donnent des résultats assez constants et comparables entre eux (Mornex). L'erreur d'appréciation étant de l'ordre du

(1) Ex. de H. dans la suite du texte.

millimètre, les valeurs normales oscillent entre 12 et 19 millimètres.

L'utilisation dans le Service du Professeur Boulard de la règle décrite par Luedde [1] en 1938 explique certaines divergences dans les mesures que nous avons effectuées avec l'exophtalmomètre de Hertel.

Aussi, devant les imperfections de ces méthodes de mesure, Tengroth décrit en 1964 un nouveau procédé combinant radiographie et photographie. Mais elle reste du domaine de l'expérimentation et serait pour l'auteur plus sensible et plus fidèle que l'exophtalmomètre de Hertel.

Watson, en 1967, décrit un instrument pour mesurer le déplacement oculaire : le « topomètre oculaire ».

Cet appareil est destiné à mesurer le déplacement du globe oculaire dans toutes les directions.

Il comprend :

— une règle horizontale graduée qui présente à sa partie inférieure et médiane une encoche assez large. Elle permet de mesurer le déplacement horizontal du globe oculaire;

— deux règles graduées coulissant transversalement sont disposées verticalement de part et d'autre de la ligne médiane. Elles sont destinées à la mesure du déplacement vertical;

— deux autres règles graduées sont placées perpendiculairement aux deux extrémités de la règle horizontale et coulissent dans un plan sagittal. En cours d'examen, leur extrémité postérieure prend appui sur les apophyses orbitaires externes de l'os frontal. Elles sont destinées à mesurer le proptosis.

D'utilisation simple et fidèle, le topomètre permet de

(1) R. de L. dans la suite du texte.

mesurer l'importance de l'exophtalmie, d'apprécier et d'évaluer le sens du déplacement.

5° *L'orbitonométrie*

Elle permet l'étude de la réductibilité grâce à l'appareil de Cooper. On exerce, au niveau du globe oculaire recouvert d'un verre de contact, des pressions croissantes en appréciant chaque fois l'état de la protrusion. On obtient ainsi une courbe donnant l'état de l'exophtalmie en fonction de la pression exercée.

Cooper précise que trois éléments sont à distinguer dans les résultats notés :

— le niveau, indice de degré d'exophtalmie,
— le plateau, indice de résistance intra-orbitaire,
— la courbe, indice de la consistance des tissus.

Cette courbe est normale dans les exophtalmies communes simples; par contre, elle est aplatie et à plateau tendant vers l'horizontale dans les formes malignes. On a maintenant un recul suffisant pour considérer cette méthode comme valable (Sedan).

6° *Examen physique*

1) L'étude du segment antérieur à la lampe à fente sera utile pour :

— apprécier l'état de la conjonctive bulbaire,

— rechercher les complications cornéennes après instillation de fluorescéine, et ce d'autant plus qu'œdème conjonctival et lagophtalmie seront importants. On en profitera pour vérifier l'état du tonus oculaire.

2) L'examen du fond d'œil s'imposera surtout dans les formes malignes, où il pourra mettre en évidence : stase veineuse, œdème papillaire, etc.

7° *Examen fonctionnel*

1) L'étude du champ visuel est indispensable car

elle peut montrer des altérations variables : rétrécissement concentrique, mais surtout scotome central.

2) La motricité oculaire sera systématiquement explorée car elle peut être un symptôme précoce et pouvant passer inaperçu à un examen superficiel. C'est dire l'intérêt de la détermination du champ du regard au périmètre (étude des positions extrêmes) et de l'examen au coordimètre de Hess ou au Lees Screen qui permet de suivre l'évolution des paralysies et de préciser les groupes musculaires atteints.

Pour être complet, nous citerons un certain nombre d'examens complémentaires :

• *Radiographie* et *tomographie* sans préparation.

• *Angiographie*, en particulier la *phlébographie*. Elle permet la visualisation des courants veineux annexiels par l'injection de produits de contraste. Le phlébogramme orbitaire peut être obtenu par :

— artériographie rétrograde de la carotide externe;
— ponction des veines frontales;
— injection de la veine faciale au niveau de l'angle du maxillaire inférieur;
— mais surtout injection de la veine angulaire découverte chirurgicalement et cathétérisée par un trocard.

• *Électrorétinographie*, enregistrement des potentiels d'action nés de la stimulation lumineuse de la rétine.

• *Électromyographie*, dont le principe est d'enregistrer les potentiels électriques d'activité musculaire. Elle permet de préciser l'origine d'une impotence musculaire. Cependant, en électromyographie oculaire, la distinction entre nature myogène et neurogène de l'altération est difficile à préciser.

II. L'exophtalmie commune simple

Elle désigne la protrusion simple connue depuis Danis et Mahaux sous le terme d'exophtalmie sèche. Mais la présence d'un œdème palpébral plus ou moins important dans tous les cas qu'il rapporte, la fait nommer par Linquette exophtalmie œdémateuse simple.

Nous envisagerons successivement :

— L'exophtalmie.
— Les signes oculo-palpébraux, surtout étudiés au cours de la maladie de Basedow.
— Les altérations associées.
— L'évolution.

1° *L'exophtalmie*

Signe cardinal de la maladie de Basedow, elle apparaît, selon les auteurs, dans 70 à 90 pour cent des cas.

Elle est *généralement bilatérale*, soit d'emblée, soit secondairement; mais elle peut rester unilatérale tout au long de l'évolution.

Le plus souvent symétrique, elle est parfois asymétrique, une différence sensible pouvant exister entre les protrusions des deux globes. C'est ce que nous avons observé dans trois cas (obs. n^{os} 21, 22 et 23), les différences entre les deux globes variant de 4 à 6 millimètres. Dans six autres cas, la différence, moins importante, était de 2 à 3 millimètres. D'autre part, cette exophtalmie est *axile*. Elle est variable dans son intensité et la gêne fonctionnelle ressentie par certains malades semble provenir davantage de la rapidité de son installation que de son importance.

Elle est, enfin, *réductible*; ce caractère étant un critère de différenciation important avec les exophtalmies œdémateuses malignes. Telle est donc l'exophtalmie endocrinienne commune simple, généralement bilatérale,

asymétrique, axile et réductible. Elle est rarement isolée, *le plus souvent associée* à des signes oculo-palpébraux.

2° *Les signes oculo-palpébraux*

Nous étudierons successivement les signes en rapport avec la motricité oculo-palpébrale et les autres signes palpébraux.

1) *Les signes en rapport avec la motricité palpébrale.*

Ils sont dominés par la rétraction de la paupière supérieure et l'asynergie oculo-palpébrale.

• La rétraction de la paupière supérieure.

Décrite pour la première fois par Dalrymple en 1852, elle est commune à la plupart des maladies de Basedow. Mornex, dans sa thèse, la rencontre chez onze malades sur treize; Kuchle et ses collaborateurs la rencontrent dans 36 pour cent des cas; Danis et Mahaux dans 50 pour cent. Nous l'avons retrouvée dix-sept fois sur vingt et un malades. Ce signe contribue à donner au malade l'aspect classique du « regard tragique ». Elle peut précéder l'exophtalmie et être plus frappante qu'elle au début.

La paupière supérieure est rétractée vers le haut, cachée dans les plis de la région sous-orbitaire. Elle porte non seulement sur la partie médiane, mais aussi sur les extrémités où le raccordement avec la paupière inférieure se fait brutalement. Ainsi apparaît plus découvert le limbe supérieur et un croissant de sclère plus ou moins large.

Elle peut, ainsi, simuler une exophtalmie, mais lui est, le plus souvent, associée. Il importe de connaître les critères qui permettent la différenciation. Avec Duke Elder, nous dirons que :

— si seule la position de la paupière supérieure est altérée, il n'existe que rétraction;

— si paupières supérieure et inférieure sont à peu près également écartées de la cornée, laissant ainsi apparaître deux croissants de sclère symétriques et sensiblement identiques, seule existe l'exophtalmie;

— enfin, si la sclère apparaît de façon asymétrique et que la distance entre paupière supérieure et cornée soit la plus grande, les deux phénomènes coexistent.

La pathogénie de la rétraction palpébrale supérieure est parfaitement élucidée : elle est la conséquence d'un spasme du releveur de la paupière supérieure, lui-même conditionné par une hypertonie thyroxino-sympathique. La reproduction expérimentale en est possible par l'administration simultanée de sympathicomimétiques et d'hormone thyroïdienne.

• L'asynergie oculo-palpébrale ou signe de von Graefe.

Décrit par cet auteur en 1864, il traduit le fait que dans le regard vers le bas la paupière ne suit pas le mouvement de l'œil. Pour Appelmans, il est présent dans 50 pour cent des hyperthyroïdies et dans 80 pour cent des goitres basedowiens. Dans l'étude de Kuchle et Guizetti, il est présent douze fois sur dix-neuf, soit dans 65 pour cent des cas.

Nous l'avons retrouvé sept fois sur douze malades (57 pour cent) présentant une maladie de Basedow que nous avons vue dès le premier examen. C'est donc, au même titre que le signe de Dalrimple, un signe fréquent mais qui peut être masqué et difficile à apprécier lorsque l'exophtalmie est trop prononcée (Pohjola).

• Les signes annexes, de moindre valeur : ils accompagnent parfois les deux signes majeurs que nous venons de décrire.

On distingue : le signe de Stellwag (1869), traduisant la rareté du clignement spontané; le signe de Means

(1945), dans le regard en haut la paupière supérieure se déplace avant et plus rapidement que le globe oculaire; le signe de Joffroy (1893), par asynergie fronto-palpébrale le plissement du front n'apparaît pas dans le regard vers le haut; le signe de Kocher, dans le regard fixe, la rétraction de la paupière supérieure est spasmodiquement augmentée; le signe de Rosenbach, fibrillation des paupières à la fermeture incomplète.

2) *Les autres signes palpébraux.*

— La pigmentation des paupières réalise le « fard » classique des basedowiens ou signe de Jellinek.

— L'œdème palpébral, limité au bord libre de la paupière supérieure (signe d'Enroth), semble relativement fréquent; en effet, sur dix-neuf exophtalmies communes simples de notre étude, nous l'avons retrouvé dix fois. Il accompagne en général une difficulté à l'éversion de la paupière supérieure, ou signe de Gifford (1906).

L'œdème palpébral inférieur est moins marqué dans cette forme d'exophtalmie, mais Pochin, en 1938, signale une éversion de la paupière inférieure par œdème, et Mulvany accorde une grande valeur à ce signe.

3° *Les signes associés*

1) *Les troubles de la motricité intrinsèque.*

Ils sont beaucoup plus rarement retrouvés. Notons cependant :

— L'anisocorie décrite par Knie. Dans un de nos cas (obs. n° 15), on note une mydriase unilatérale gauche.

— Devoe, en 1964, relève un cas d'exophtalmie avec immobilité totale de la pupille qui ne répond ni à la lumière ni à l'accommodation.

— Enfin, Loewi signale une grande sensibilité de l'iris à l'adrénaline.

2) *Troubles de la motricité extrinsèque.*

Constants dans les formes malignes, ils peuvent apparaître dans la forme commune. Parfois très précoces, ils peuvent ouvrir le tableau clinique d'une maladie de Basedow.

— L'insuffisance de convergence, ou signe de Moebius, est décrite par cet auteur en 1886. C'est un signe fréquent, mais non pathognomonique. Nous avons pu en observer un cas (obs. 21).

— La paralysie de l'élévation est la cause la plus fréquente de diplopie dans la maladie de Basedow. Hugonnier, en 1967, dans une étude générale des diplopies au cours de la maladie de Basedow rencontre une paralysie de l'élévation douze fois sur dix-neuf cas de diplopie. Mornex, dans sa thèse, la cite six fois sur huit cas de diplopie. Elle peut être bilatérale, simulant alors un syndrome de Parinaud (Bonamour).

— Paralysie du droit externe. Elle est retrouvée à sept reprises dans l'étude de Hugonnier. Bonamour décrit à son sujet le signe du droit externe, qui apparaît épaissi, saillant sous la conjonctive.

Deux de nos malades (obs. n^{os} 16 et 23) présentaient des épisodes de diplopie intermittente, mais nous n'avons pas pu mettre en évidence de perturbation de la motricité.

Il faut surtout retenir de l'étude de ces altérations qu'elles sont parfois systématisées, mais que le plus souvent elles ne le sont pas.

3) *Les modifications de la tension oculaire.*

Les explorations tonométriques et tonographiques n'ont pas permis d'établir de relation entre l'importance

de l'exophtalmie ou de la thyrotoxicose et l'augmentation du tonus oculaire. La majorité des auteurs (Weekers, Bock et Stepanick, Cheng et Perkins, Vanni et Vozza, Haddad, Pohjanpelto) est unanime sur ce point. Dans les vingt-cinq cas de notre étude, nous n'avons pas trouvé de modifications du tonus oculaire. Cependant, Weekers (1960) et Pohjanpelto (1968) rapportent une augmentation de la tension oculaire dans le regard vers le haut. Ils verraient dans cette élévation du tonus un signe important de compression.

4) *Le champ visuel.*

Il est exceptionnellement altéré dans cette forme.

5) *L'électrorétinographie.*

Elle a fait l'objet d'une étude récente de Aouchiche et Boyer, en 1964, sur les exophtalmies et les enophtalmies, selon une technique mise au point en 1959 par Jayle, Boyer et Camo et modifiée par Pilz et Maez en 1962. Mais les résultats sont très decevants : « l'électrorétinogramme n'est modifié dans son amplitude de façon significative que dans la mesure où existe une altération de la fonction rétinienne ».

6) *L'électromyographie.*

Elle montre une véritable myopathie analogue à celle que l'on observe au niveau du quadriceps et du deltoïde (Schultz et coll.). Ces signes disparaissent avec le contrôle de l'état thyréotoxique.

Retenons de cette étude que l'exophtalmie commune simple, si elle est le plus souvent associée à des signes oculo-palpébraux, ne représente jamais d'altération de la cornée ou du nerf optique. Par contre, l'observation d'ophtalmoplégie est possible. Comment va-t-elle évoluer ?

4° *Évolution*

Elle est très capricieuse et nous avons pu, dans le cours de nos observations, noter les différents types d'évolution.

1) *Le retour à la normale.*

Il est fréquent, mais parfois accompagné, en fin de traitement, d'une poussée d'exophtalmie qui régresse définitivement par la suite.

2) *La persistance de signes palpébraux.*

Elle est notée par de nombreux auteurs, mais se situe toujours à un niveau inférieur. Ainsi, à une rétraction intense succède une simple asynergie.

3) *Persistance ou aggravation d'une exophtalmie.*

C'est une éventualité toujours possible, qu'il s'agisse d'une réduction médicale ou chirurgicale de l'hyperthyroïdose.

Au terme de cette étude, il est possible d'entrevoir avec Reyes (1968) une classification des exophtalmies endocriniennes que l'on peut diviser en :

— fausse exophtalmie, celle liée à la rétraction isolée de la paupière supérieure;

— exophtalmie vraie en rapport avec la protrusion du globe oculaire en avant, refoulé par la masse rétrobulbaire (ce sont les deux aspects dont nous venons de parler) ;

— enfin, l'exophtalmie maligne ou les processus œdémateux atteignent le maximum d'intensité et où les complications sont fréquentes, imposant le plus souvent une thérapeutique d'urgence avant l'apparition de désordres irrémédiables.

C'est ce type que nous allons maintenant envisager.

EXAMEN DE L'EXOPHTALMIE ŒDEMATEUSE MALIGNE

En France, elle est connue sous le terme d'« exophtalmie maligne » depuis Offret (1945), puis sous celui d'« exophtalmie maligne et œdémateuse » par Danis et Mahaux (1951) qui la placent ainsi dans un cadre anatomique et clinique mieux défini. Ce cadre ne correspond pas à celui des auteurs anglo-saxons, qui accordent une plus grande importance au facteur ophtalmoplégique, d'où la dénomination d'« exophtalmie ophtalmoplégique » (I. Mann) ou d'« ophtalmoplégie exophtalmique » (Brain), reprise plus tard par Duke Elder. Larcebeau, dans sa thèse, réalise une synthèse des différents substantifs et parle d'exophtalmie ophtalmoplégique œdémateuse maligne. C'est d'ailleurs dans son remarquable travail que nous puiserons une grande partie de notre documentation.

L'exophtalmie œdémateuse maligne, remarquable par sa sévérité immédiate, exige une thérapeutique énergique et adaptée. La symptomatologie en est impressionnante, dominée par l'intensité de la protrusion oculaire, son irréductibilité, l'évolution rapide de l'élément œdémateux et la myopathie.

Nous envisagerons successivement :

— l'étude clinique;
— les complications, que nous étudierons dans le cadre de l'examen local;
— l'évolution.

I. L'étude clinique

Elle comporte quatre étapes :

— appréciation des signes fonctionnels, souvent signes d'appel;

— appréciation des signes physiques, visant à préciser les caractéristiques de cette exophtalmie;
— bilan local, à la recherche de complications éventuelles, cornéennes ou optiques;
— examens paracliniques.

1° *Les signes fonctionnels*

Ils sont constamment présents et ouvrent le plus souvent la scène. Ils peuvent prendre un caractère locorégional : céphalées à type de névralgies supra- ou infra-orbitaires, impression de tension douloureuse rétro-oculaire. Le plus souvent, le malade se plaint de picotements, d'irritation, de sensation de grains de sable, de photophobie, tout travail en lumière artificielle devenant pénible. Ces troubles, présents dans les deux formes malignes de notre étude (obs. n^{os} 24 et 25), étaient aussi présents, mais à un degré moindre, dans sept observations d'exophtalmies communes simples.

L'hypersécrétion lacrymale doit retenir l'attention car elle apparaît souvent précocement, mais reste parfois méconnue.

Enfin et surtout, la baisse progressive de l'acuité visuelle apparaît comme le signe fonctionnel majeur en rapport avec l'œdème et le degré de protrusion. Elle s'aggrave progressivement et par « à-coups ». Si bien qu'une acuité visuelle qui devient inférieure à 5/10 doit faire proposer des mesures de décompression orbitaire urgentes. Dans un cas (obs. n° 24), l'acuité visuelle était abaissée à 6/10.

2° *Les signes physiques*

La protrusion du globe est monstrueuse et donne au malade un aspect caractéristique. Elle est généralement bilatérale, axile, symétrique et irréductible.

La *bilatéralité* n'est cependant pas la règle et il existe des formes franchement unilatérales (GUINET en cite trois sur vingt-quatre cas) ou des formes à prédominance unilatérale.

Mais c'est surtout le *caractère monstrueux* qui frappe d'emblée :

— de face : la paupière inférieure est effacée et refoulée vers le bas, la paupière supérieure découvre largement la conjonctive supracornéenne;

— de profil : la projection en avant du globe oculaire apparaît de façon encore plus nette. Parfois, la glande lacrymale et l'insertion des muscles droits peut être mise à nu, réalisant alors un tableau d'exorbitisme. La luxation de l'œil est tout de même exceptionnellement signalée. L'importance de la protrusion rend compte de l'*inoclusion palpébrale*, qui va ainsi faciliter l'irritation de la cornée et son ulcération éventuelle. L'exophtalmie est *irréductible*, c'est là un signe capital en même temps que la signature d'une forme grave d'exophtalmie. Appréciable à la palpation, elle est mieux étudiée par l'orbitomètre de COOPER, qui permet d'obtenir un tracé dont le profil est d'autant plus plat que la résistance est plus grande. Pour DANIS et MAHAUX, tous les intermédiaires peuvent se voir entre le tracé normal du basedowien non traité et celui franchement plat de l'exophtalmie œdémateuse. Nous n'avons pas utilisé ce moyen, mais l'exploration manuelle demeure, bien qu'imprécise, un moyen d'appréciation. Au prix de douleurs vives, on obtient péniblement le refoulement partiel du globe avec déplacement vers les paupières d'une partie du liquide comprimé. En effet, dans cette forme d'exophtalmie endocrinienne, l'*infiltration* œdémateuse est considérable, à telle enseigne qu'un de nos malades (obs. n° 24), monophtalme, ne pouvait garder

sa prothèse. L'œdème envahit, non seulement les espaces rétro-oculaires, mais aussi les paupières et la conjonctive.

• L'infiltration des paupières est un signe constant qui leur donne un aspect luisant, bistré, et augmente leur consistance. La progression de l'œdème se fait d'abord vers la paupière inférieure, puis vers la paupière supérieure dont elle efface le sillon palpébro-orbitaire. A l'extrême, deux poches se dessinent de part et d'autre de la fente oculaire et ne prennent plus le godet à la pression digitale. Les deux bourrelets monstrueux ainsi formés peuvent même masquer l'importance de l'exophtalmie.

• L'infiltration de la conjonctive est analogue, lui donnant un aspect rouge parfois violacé, sillonnée de vaisseaux dilatés. Le chémosis est toujours présent, l'œdème pouvant souffler la conjonctive oculaire jusqu'à sa limite cornéenne.

C'est un œdème inflammatoire, caractéristique de la phase aiguë active, de l'exophtalmie œdémateuse.

Enfin, dernier caractère, cette exophtalmie est *ophtalmoplégique*. La diplopie, qui traduit la paralysie oculo-motrice, apparaît parfois comme signe d'appel et présente bien souvent au début un caractère intermittent (Hugonnier). C'est un signe constant qui entre dans la définition de l'exophtalmie œdémateuse (Brain).

La paralysie de l'élévation est la plus fréquemment rencontrée, et à un degré moindre, la paralysie du droit externe. Pour Hugonnier, la paralysie du droit supérieur serait en rapport avec une fibrose et une rétraction du droit inférieur. Mais les études électromyographiques de Essler et Papst, d'ailleurs confirmées par celles de Kroll et Kuwabara (1966) et de Bouzas et ses collaborateurs (1968) montrent qu'il existe aussi au niveau des muscles incriminés une altération myopa-

thique et non une lésion neurogène périphérique ou supranucléaire.

L'ophtalmoplégie totale est rare : GUINET, sur vingt-quatre observations, la relève quatre fois; par contre, la paralysie de l'élévation est retrouvée quinze fois sur dix-neuf. Rappelons que là encore les aspects non systématisés sont très fréquents.

Dans nos observations (n^{os} 24 et 25), les malades ont présenté une paralysie transitoire de l'élévation.

L'évolution de ces paralysies se fait, en général, vers la récupération, mais peut parfois laisser des séquelles pouvant nécessiter une thérapeutique particulière (HUGONNIER).

II. Complications

3° *L'examen local*

Il va permettre le dépistage de *complications* éventuelles au niveau de la cornée ou au niveau du nerf optique.

• L'*examen à la lampe à fente* recherche les *complications cornéennes*. Celles-ci sont le plus souvent annoncées par des signes fonctionnels sévères (douleurs vives, larmoiement, photophobie...). Elles se présentent sous la forme d'ulcérations qui tendent à creuser en profondeur et à s'étendre, pouvant aboutir à une perforation de la cornée avec son corollaire de cécité complète et définitive. Cette complication est d'autant plus à redouter qu'œdème conjonctivo-palpébral et lagophtalmie sont plus importants. Ces ulcérations peuvent se compliquer l'hypopion et, lorsqu'elles sont étendues, profondes, persistantes ou récidivantes, laisser des séquelles à type de taies qui altèrent plus ou moins la vision. Les deux cas de notre étude ont présenté des ulcérations cornéennes nécessitant tarsorraphies.

• Le *tonus oculaire* : il a fait l'objet d'études récentes. Haddad, le premier, en 1967, signale une hypertonie au cours des exophtalmies œdémateuses. Vignalou et ses collaborateurs, en 1969, rendent compte de leurs résultats dans quatre cas d'exophtalmie œdémateuse maligne avec troubles de la circulation veineuse. L'hypertonie oculaire est modérée (26 à 30 mm Hg) et ne s'accompagne pas de modification de l'angle irido-cornéen et de la tonographie. Elle est en rapport avec une gêne à la circulation de retour, ce que confirme d'ailleurs la phlébographie orbitaire.

• L'*examen du fond d'œil* est particulièrement intéressant car il peut mettre en évidence des *altérations rétiniennes ou du nerf optique* qui peuvent entraîner une altération définitive de la vision.

La stase veineuse, les hémorragies et œdèmes papillaires ont été décrits par Dobyns, Naffziger, Mulvany, Meriwether qui, en 1966, rapporte un cas d'exophtalmie maligne avec œdème papillaire et rétrécissement concentrique du champ visuel. La fréquence des papillites œdémateuses est de l'ordre de 50 pour cent pour Bonamour et Rougier.

La névrite optique sans signe du fond d'œil a été décrite par :

— Henderson (1958), qui cite six cas de souffrance du nerf optique, qui se traduisaient par des altérations du champ visuel isolées (scotomes centraux, scotomes arciformes).

— Haddad (1967) décrit les altérations diverses du champ visuel (scotomes, rétrécissement concentrique) sans lésions du fond d'œil. Ces formes peuvent poser de difficiles problèmes diagnostiques avec les névrites optiques rétrobulbaires classiques. Dans notre étude, un cas d'exophtalmie maligne (obs. n° 25) était accompagné d'un rétrécissement concentrique du champ visuel.

Diverses explications pathogéniques sont proposées : altérations neurotoxiques, compression mécanique par le tissu cellulaire de l'orbite, ischémie.

4° *Les examens paracliniques*

— Le phlébogramme orbitaire.
— L'électromyographie.

Phlébogramme orbitaire.

L'image réalisée est en général celle d'une thrombose des veines orbitaires et, dans l'exophtalmie endocrinienne, cet aspect est bilatéral et s'accompagne rarement d'images de néovascularisation. Mais la différence phlébographique la plus intéressante est apportée par le phlébogramme de contrôle lors de la guérison : dans la thrombose des veines orbitaires, le rétablissement de la circulation veineuse principale est de qualité moyenne et les collatérales restent très peu développées, sauf dans les cas traités très précocement. Dans les exophtalmies endocriniennes, au contraire, la circulation veineuse principale redevient excellente et la veine ophtalmique supérieure normale (Vignalou).

Électromyographie.

La myopathie apparaît ici d'origine neurogène vraisemblablement en rapport avec la compression des troncs nerveux (Schultz et coll.). Mais il existe des formes de transition avec les lésions observées dans l'exophtalmie commune bénigne.

III. Évolution

Elle est davantage fonction de la rapidité de progression de l'exophtalmie que de son intensité. Ainsi, une exophtalmie qui se développe lentement peut, malgré une protrusion oculaire extrême, n'induire aucune

lésion oculaire. Gilbert Dreyfus cite, chez un myxœdémateux, le cas d'une exophtalmie très importante (O.D. 26 mm, O.G. 25 mm à l'Ex. de H.), qui ne s'accompagne pas de lésions oculaires car sa constitution a été très lente.

A l'opposé, une exophtalmie qui se développe rapidement est plus fréquemment la source de complications. C'est le cas de notre observation n° 15 où l'apparition rapide d'une exophtalmie a été accompagnée d'ulcérations cornéennes au niveau de l'œil gauche. Elle peut imposer une thérapeutique d'urgence.

L'évolution spontanée se fait généralement vers la régression au bout d'un temps variable (quelques mois à quelques années). Si bien que le but de la thérapeutique sera, surtout, de passer le cap dangereux de la phase de début où peuvent se constituer de redoutables altérations de la cornée ou du nerf optique.

Passé le cap des premières semaines, reste le problème de l'exophtalmie résiduelle. Après plusieurs mois ou parfois plusieurs années d'évolution, il est rare que la protrusion disparaisse totalement. Elle peut même être très accentuée (22 à 25 mm), bilatérale, axile, plus rarement unilatérale. Et, bien souvent, l'œil le plus exophtalme à l'origine ne le demeure pas par la suite.

A cette phase séquellaire, toute trace d'œdème a disparu : la peau des paupières est normale, le chémosis a disparu. Cependant peut persister une légère hyperhémie conjonctivale, un larmoiement résiduel bien expliqué par le défaut d'occlusion totale au cours du sommeil. La motilité oculaire peut retourner à la normale, mais parfois persiste une parésie du droit supérieur ou du droit externe.

Fait important, cette exophtalmie reste irréductible, le tissu rétrobulbaire s'est, en effet, organisé du fait

d'une infiltration fibroblastique plus ou moins importante.

Des leucomes plus ou moins gênants ont aussi été décrits.

Enfin, l'acuité visuelle demeure le plus souvent abaissée et sa diminution rend compte d'une altération variable du fond d'œil ou du nerf optique au cours de la phase initiale de l'exophtalmie œdémateuse.

Dramatique par la brutalité de sa survenue, grave par les risques qu'elle fait courir au globe oculaire et à ses annexes, l'exophtalmie ophtalmoplégique œdémateuse maligne entre le plus souvent, tout comme l'exophtalmie banale, dans le cadre de dysfonctionnements endocriniens divers. Parmi ceux-ci, les dysfonctionnements thyro-hypophysaire et diencéphalo-hypophysaire représentent l'essentiel. C'est dire l'intérêt d'un bilan général clinique et biologique destiné à la recherche d'une étiologie.

BILAN GENERAL

Ce bilan a pour but de classer l'exophtalmie endocrinienne dans un cadre étiologique bien défini et pouvant orienter la thérapeutique. En effet, si le dysfonctionnement diencéphalo-hypophyso-thyroïdien est à l'origine de la majeure partie des exophtalmies (71 pour cent des cas de maladie de Basedow s'accompagnent, pour Leprat, de signes oculaires), celles-ci peuvent aussi apparaître au cours de l'acromégalie, de la maladie de Cushing et même dans certains myxœdèmes primaires ou acquis. C'est dire tout l'intérêt de ce chapitre, que nous envisagerons en trois étapes :

— interrogatoire,
— examen clinique,
— examens paracliniques.

I. L'interrogatoire

Bien conduit, il est toujours d'une grande valeur et peut parfois être révélateur d'un dysfonctionnement thyroïdien dans les antécédents héréditaires ou collatéraux. Il permet souvent la mise en évidence d'un facteur déclenchant (psychique ou psycho-affectif). Enfin, certains troubles, que le malade a pu observer, auront pour le clinicien une grande valeur d'orientation. Tels sont le nervosisme, l'émotivité, la susceptibilité, le changement récent de caractère, fort évocateurs d'une maladie de Basedow; mais aussi apathie, lenteur d'idéation, frilosité, hypothermie, évocateurs d'une hypothyroïdie acquise.

II. L'examen clinique

1° *Aspect général du malade*

Il orientera le diagnostic dans les cas typiques.

— Devant une femme amaigrie, trémulante, hyperémotive, on pensera à une maladie de Basedow.

— Devant une jeune fille présentant une obésité de type facio-tronculaire, on évoquera un syndrome de Cushing.

— Un prognathisme, des arcades sourcillières saillantes, de larges mains ouvriront la voie au diagnostic d'acromégalie.

— Enfin, un faciès sans expression, un épaississement des traits, une obésité ou, chez l'enfant, un retard de développement seraient autant de signes de myxœdème.

2° *Modifications de la peau et des phanères*

Ces modifications méritent une attention particulière. Nous n'en voulons pour preuve que l'observation n° 25 où, avant tout signe de thyréotoxicose, sont apparus,

après un traumatisme psychique important (explosion d'une bombe), canitie et vitiligo démontrant, s'il en était besoin, le rôle important des formations diencéphaliques dans la genèse des exophtalmies endocriniennes.

— L'hypertrichose, exagération du développement du système pileux, est rencontrée dans l'acromégalie, mais surtout dans le syndrome de Cushing où elle est associée à des vergetures.

— L'infiltration particulière de la peau, qui apparaît épaisse, pâteuse, sèche, squameuse, la fragilité des ongles, la chute fréquente des cheveux et des poils sont le fait des myxœdémateux.

— Enfin, la moiteur des mains, l'hypersudation sont propres au basedowien.

3° *État de la thyroïde*

Il fera l'objet de toute notre attention. Si la découverte d'un goitre n'est pas systématique, la mesure du tour du cou le sera car elle permet de suivre l'évolution.

4° *Examen cardio-vasculaire*

Lui aussi est d'une grande importance. En effet :

— Accélération du pouls (90 - 100 et au delà), auscultation à la recherche d'un éréthisme cardio-vasculaire, d'un souffle systolique fonctionnel, d'extrasystoles évoqueront une maladie de Basedow.

— Une hypertension artérielle est fréquemment rencontrée dans le syndrome de Cushing, alors qu'une hypotension est très souvent le fait de l'hypothyroïdien.

5° *Examen neurologique*

L'examen neurologique et surtout l'étude du réflexogramme achiléen est particulièrement utile dans les

dysfonctionnements thyroïdiens. Les chiffres normaux sont situés aux alentours de 280 à 320 ms. Au-dessous de 260 ms on entre dans la zone hyperthyroïdienne, au-dessus de 320 dans la zone hypothyroïdienne.

6° *Examen digestif*

Il permet d'opposer la constipation opiniâtre du myxœdémateux à l'accélération du transit du basedowien.

7° *Examen génital*

Il met en évidence une altération dont l'intensité varie avec l'affection en cause :

— parfois, diminution des fonctions génitales au cours de l'acromégalie, du syndrome de Cushing et de la maladie de Basedow;

— plus fréquemment, aménorrhée et impuissance chez les myxœdémateux.

8° *Myxœdème prétibial*

Enfin, on complétera l'examen clinique par la recherche d'un myxœdème prétibial. En effet, sa découverte est d'une grande importance puisque chacun s'accorde à lui reconnaître une valeur pronostique très fâcheuse quant à la survenue de complications oculaires (Danis et Mahaux, Idaman, Bessière, Dobyns, Guinet, Mornex). Il se présente sous l'aspect d'un placard allongé à la partie antéro-interne de la jambe. Ces contours en sont bien définis et en relief. La peau, de coloration foncée, tendue, ferme, ne se laisse ni déplisser ni déprimer et sa surface, froide et rugueuse, est comparable à de la peau d'orange. Mais cet œdème peut être beaucoup moins important et la recherche du godet doit être systématique chez tout exophtalme. Il peut être plus marqué et prendre un aspect éléphantiasique (Bricaire et coll.).

Ainsi, au terme de cet examen général [1], guidé par la symptomatologie, nous pourrons entreprendre un bilan paraclinique qui sera de trois ordres :

— radiologique,
— biologique,
— immunologique.

III. Les examens paracliniques

Ce sont eux qui, en dernier ressort, apporteront la clef du diagnostic si les insuffisances de la clinique ne nous ont pas encore permis d'étiqueter notre malade.

1° *Bilan radiologique*

Les radiographies de la selle turcique pourront être évocatrices dans l'acromégalie, mais généralement négatives dans le syndrome de Cushing où la tumeur est trop petite. De plus, dans cette affection, une ostéoporose costo-vertébrale pourra être mise en évidence. Dans nos observations n^{os} 24 et 25 des radiographies de la selle turcique montraient une selle petite.

2° *Bilan biologique*

• Certains examens sont communs à toutes les étiologies et font partie intégrante du bilan habituel. Ce sont : la *numération formule*, la *glycémie*, la *cholestérolémie* et la *lipémie* qui présentent des modifications en rapport avec la cause de l'exophtalmie.

Notons que l'*électrophorèse* n'est généralement pas perturbée, ce que nous avons pu vérifier dans six de nos observations. Cependant un cas (obs. n° 10) mon-

(1) Les différents éléments de l'examen clinique sont repris, en synthèse, dans le cadre d'une feuille de surveillance propre au Service du Professeur BOULARD. Cette fiche n'intéresse en fait que les hyperthyroïdies et est reproduite à la fin du chapitre concernant les observations.

trait une augmentation des alpha 2 globulines sans que l'on puisse en tirer de conclusions particulières. Peut-être serait-il intéressant d'étudier parallèlement électrophorèse ou mieux immuno-électrophorèse et L.A.T.S.

• D'autres examens sont spécifiques, citons :

Sur le plan thyroïdien :

L'épreuve de fixation à l'iode radioactif, - la radio-iodémie protéique, - la scintigraphie - et le test de Werner retiendront toute notre attention.

— L'épreuve de fixation de l'iode radioactif est simple et sûre et permet de juger de l'activité de l'épithélium thyroïdien.

— La radio-iodémie protéique, que l'on mène parallèlement, demande une technique bien mise au point. C'est la méthode du coefficient de partage qui été employée dans notre étude. Elle montre, au cours des maladies de Basedow, une augmentation de la radio-iodémie protéique, alors qu'elle est diminuée dans le myxœdème.

— La scintigraphie montre, dans la maladie de Basedow, une hyperplasie diffuse de la glande thyroïde et une radioactivité intense. Cependant l'hyperplasie peut faire défaut et un scintigramme normal n'est pas incompatible avec un diagnostic de maladie de Basedow.

— Le test de Werner : c'est le test de suppression de l'activité thyroïdienne. Il est parfois très utile car il peut déceler une dysfonction hypophyso-thyroïdienne chez des patients qui, cliniquement, paraissent euthyroïdiens. Cette épreuve étudie le mécanisme du « *feed back* » par l'administration d'hormones thyroïdiennes tri-iodothyronine lévogyre (LT 3) à la dose de 100 à 150 milligrammes par jour pendant une semaine. Dans la maladie de Basedow, la courbe de fixation de l'iode radioactif reste pratiquement inchangée après administration de LT 3. Cette réponse traduit un trouble de

la régulation de l'activité thyroïdienne par les hormones circulantes, c'est-à-dire la perte du « *feed back* » physiologique. Par contre, chez le sujet normal, la courbe de captation est abaissée. *Ce test est d'autant plus intéressant qu'il donne un résultat négatif dans la majeure partie des exophtalmies endocriniennes* (WERNER), ce qui correspond à quatre de nos cas (obs. n^{os} 6, 8, 13 et 22).

Dans le syndrome de Cushing :

— Dosage de l'élimination urinaire des 17-cétostéroïdes et des 17-hydroxycorticoïdes.
— Test de Thorn.
— Dosage de la cortisolémie.
— Test à la métopyrone.

3° *Recherches immunologiques*

Le bilan paraclinique a vu croître au cours des dix dernières années l'importance des recherches immunologiques, qui demandent des méthodes très spécialisées. Ainsi les dosages du L.A.T.S. [1], dont nous rapportons les résultats, ont été faits à Lille dans le Service du Professeur LINQUETTE, ceci explique que certains d'entre eux ne nous soient pas encore parvenus.

— Le L.A.T.S., dosé par la méthode de MACKENZIE, que nous décrirons par ailleurs, s'est révélé fortement positif dans deux de nos observations (n^{os} 16 et 19).

— La recherche des anticorps antithyroïdiens et antithyroglobuline est plus courante et n'est positive que dans les thyroïdites. Sur douze malades, les douze recherches d'anticorps antithyroglobuline ont été négatives; par contre, dans deux cas (obs. n^{os} 15 et 24), les

(1) Cf. Pathogénie.

anticorps antithyroïdiens ont été décelables au 1/20e par la méthode d'hémagglutination passive.

Retenons de ce bilan :

— l'importance de l'interrogatoire pour orienter le diagnostic;
— la valeur d'un examen clinique complet pour le poser;
— l'intérêt du bilan biologique pour le confirmer;
— le rôle fondamental dévolu dans l'avenir aux recherches immunologiques.

FORMES CLINIQUES

Dans ce chapitre, nous ne tiendrons pas compte de l'étiologie et de la pathogénie, qui seront étudiées par ailleurs.

D'autre part, l'étude clinique ayant mis en évidence la plupart des variantes symptomatiques et évolutives des exophtalmies endocriniennes, nous ne les envisagerons pas dans ce cadre, préférant accorder une plus large place à des formes qui nous ont paru intéressantes, soit par les problèmes diagnostiques et pathogéniques qu'elles posaient, soit par leur caractère exceptionnel.

Nous étudierons donc successivement :

— les formes unilatérales;
— les formes avec myxœdème prétibial;
— les formes néonatales et infantiles.

Les exophtalmies unilatérales

L'exophtalmie endocrinienne unilatérale est assez fréquente. Pohjola, sur 292 cas d'exophtalmies, rapporte 190 exophtalmies unilatérales dont 36 (soit 19 pour cent des cas unilatéraux) sont endocriniennes. MacMillan Moss compte 37 cas d'exophtalmies endocriniennes (soit 16 pour cent) sur 230 cas d'exophtalmie progressive unilatérale. R. O. Schultz, dans 59 cas d'exophtalmie unilatérale, trouve 21 fois (36 pour cent) une origine endocrinienne. Kuchle et Guizetti, sur 230 malades de la clinique ophtalmologique de Munich,

trouvent 28 exophtalmies endocriniennes (soit 12 pour cent). En 1969, G. Lazorthes, dans une statistique d'exophtalmies unilatérales concernant 51 observations, en trouve :

— 30 (soit 59 pour cent) d'origine tumorale;
— 17 (soit 33 pour cent) dues à une cause vasculaire;
— 4 (soit 8 pour cent) d'origine endocrinienne.

Dans une de nos observations (n° 15), l'exophtalmie est au départ unilatérale gauche et s'accompagne de rétraction de la paupière supérieure, d'une asynergie oculo-palpébrale, d'une kératopathie et d'une mydriase unilatérale gauche. Mais elle ne restera pas unilatérale tout le long de l'évolution puisque, après quatre mois de traitement, elle va se bilatéraliser, confirmant ainsi le diagnostic d'exophtalmie endocrinienne.

Ces formes sont particulièrement intéressantes car elles peuvent poser de difficiles problèmes diagnostiques avec les exophtalmies d'origine vasculaire, inflammatoire et tumorale. A ce propos, il convient de reprendre une observation récente du Professeur Brégeat publiée dans le *Bulletin des Sociétés d'Ophtalmologie*. Il s'agit d'un malade de cinquante-cinq ans hospitalisé pour exophtalmie unilatérale droite avec paralysie de l'abaissement de cet œil. La paralysie a précédé de trois mois l'apparition de l'exophtalmie. Un diabète est associé, traité depuis dix ans, par les hypoglycémiants oraux, et mal contrôlé.

A la première consultation, en novembre 1967, l'exophtalmie mesure 22 millimètres à l'exophtalmomètre et n'est pas réductible. Il n'y a pas de modifications pupillaires, mais atteinte de l'abaissement dans toutes les directions du regard. Au fond d'œil, il existe des signes de rétinopathie diabétique expliquant l'acuité visuelle (7/10). Le champ visuel est normal. L'œil

gauche est normal, en dehors de signes de rétinopathie semblables à ceux de l'œil droit. Cet aspect clinique est fortement suggestif d'un processus tumoral orbitaire droit, qui impose une exploration neuroradiologique complète par artériographie, phlébographie, gammagraphie et échographie. Au terme de ce bilan, on se trouve devant un tableau d'exophtalmie par tumeur orbitaire droite, peut-être maligne, localisée par l'artériographie et la phlébographie dans la partie profonde supéro-externe de l'orbite, par la gammagraphie dans sa partie interne, par l'échographie dans la partie postérieure de l'orbite.

Devant les discordances de localisation, l'importance probable et la situation profonde de la tumeur présumée, le malade est confié aux neurochirurgiens. L'intervention ne découvre pas de tumeur mais, à la face supérieure du crâne, l'exploration découvre une masse volumineuse qui semble faire corps avec le muscle droit supérieur qui apparaît très augmenté de volume et d'aspect très anormal. L'examen histologique de la pièce montre des lésions inflammatoires subaiguës et chroniques intéressant le tissu interstitiel de l'orbite. Les lésions musculaires sont variées, certaines fibres paraissent normales, d'autres sont le siège d'une homogénéisation du protoplasme, d'autres sont atrophiques, enserrées dans un stroma fibreux. Il est difficile de dire si ces lésions musculaires dégénératives sont primitives ou secondaires ou encore concomitantes. Après orbitotomie, le malade est revu, l'exophtalmie a disparu (18 mm à l'Ex. de H.), mais l'abaissement est toujours impossible et il existe de plus un ptosis post-opératoire. L'éventualité d'une pseudo-tumeur inflammatoire est alors envisagée et une épreuve thérapeutique d'antibiotique et de cortisone fut entreprise. Celle-ci n'eut aucun effet.

Providentiellement, l'apparition, depuis peu de temps,

d'une gêne au niveau de l'œil gauche fait découvrir à ce niveau : une rétraction de la paupière supérieure, une asynergie oculo-palpébrale, un clignement rare, une hyperhémie conjonctivale, mais pas d'exophtalmie.

Le malade est alors confié aux endocrinologues (Pr Bricaire et Dr Leprat), qui confirment le diagnostic d'hyperthyroïdie, mais difficilement car, cliniquement, en dehors des signes oculaires, n'existe qu'un petit amaigrissement et le réflexogramme est à la limite de la normale (280 ms). Biologiquement, le test de Werner montrant l'absence de freinage de la fixation permit d'affirmer le diagnostic d'hyperthyroïdie basedowienne.

Le sujet est alors traité par les antithyroïdiens de synthèse (néo-mercazole) à petites doses et, un mois plus tard, comme dans notre observation, apparaissait une exophtalmie de l'œil opposé.

En résumé : voilà une exophtalmie unilatérale précédent les signes d'hyperthyroïdie et prenant un caractère trompeur, le diagnostic n'étant fait qu'après un an d'évolution. C'est Werner qui, dès 1955, a attiré l'attention sur ces malades à séméiologie oculaire exclusive uni- ou bilatérale, exophtalmiante ou palpébrorétractile, chez qui le seul moyen d'identifier le processus pathologique responsable était le test de freinage négatif (test de Werner).

C'est dire l'intérêt de cette observation qui incite, pour éviter les erreurs de diagnostic, à faire toujours un bilan endocrinologique en face d'une exophtalmie unilatérale d'aspect tumoral.

Les exophtalmies endocriniennes avec myxœdème prétibial

Classiquement, le myxœdème prétibial s'observe chez des sujets traités pour hyperthyroïdie, le plus souvent

après thyroïdectomie, moins souvent après traitement par les antithyroïdiens de synthèse ou par l'iode radioactif. Mais, dans le cours de nos observations, nous l'avons vu apparaître d'emblée, et la littérature offre deux cas récents d'exophtalmie associée à un myxœdème prétibial sans signes de thyréotoxicose. La pathogénie de telles formes pose de difficiles problèmes; aussi, dans quatre observations, nous avons pu faire effectuer un dosage de L.A.T.S. qui, comme nous le verrons ultérieurement, est un des facteurs actuellement proposés pour expliquer exophtalmie et myxœdème prétibial.

Nous envisagerons donc les formes de myxœdème :

— après traitement par les antithyroïdiens,
— après traitement par l'iode radioactif,
— survenant d'emblée,
— survenant sans signes de thyrotoxicose.

I. *Exophtalmies associées à myxœdème prétibial après traitement par les antithyroïdiens*

L'étude de nos observations en offre trois cas :

1° Observation n° 14. — Femme de trente-deux ans qui présente une exophtalmie bilatérale avec rétraction de la paupière supérieure et asynergie oculo-palpébrale évoluant dans le cadre d'une maladie de Basedow typique. Traitée par antithyroïdiens (carbimazole) et freinateur central (réserpine), la malade présente, après quatorze mois de traitement, un léger myxœdème prétibial qui disparaît d'ailleurs par la suite.

2° Observation n° 15. — Sujet de vingt et un ans présentant à l'origine une exophtalmie unilatérale gauche qui se bilatéralisera après quatre mois de traitement par les antithyroïdiens. En même temps apparaît une infiltration myxœdémateuse prétibiale qui s'estompera progressivement.

3° Observation n° 19. — C'est une femme de trente et un ans présentant depuis deux ans une maladie de Basedow traitée avec plus ou moins de régularité par le Lugol. Lorsque nous l'examinons, l'exophtalmie est bilatérale, modérée (22 mm à l'Ex. de H.), palpébrorétractile avec signe de Von Graefe et rareté du clignement. Mais surtout le myxœdème prétibial prend ici un caractère particulier puisque éléphantiasique, rougeâtre, dur, donnant à la face antérieure du tibia un aspect de peau d'orange. De plus, le dosage du L.A.T.S. se révèle très positif au test de MacKenzie. Après dix-sept mois de traitement, on n'observe pas d'amélioration sensible.

II. *Exophtalmie et myxœdème prétibial après traitement par l'iode radioactif*

Nous avons pu en observer un cas (obs. n° 22) : celui d'une malade de quarante-six ans présentant une exophtalmie bilatérale, à prédominance droite (29 mm à l'Ex. de H.), moins marquée à gauche (23 mm), réductible, axile, avec léger œdème palpébral sans caractère palpébrorétractile, survenant cinq ans après thérapeutique par l'iode radioactif (4,5 millicuries). Le bilan thyroïdien est normal, cependant *un test de Werner pratiqué montre l'absence de « feed back » physiologique*, confirmant ainsi le caractère diencéphalique de cette exophtalmie. Il existe enfin un léger myxœdème prétibial.

Après deux mois de traitement riche en freinateurs centraux (frénantol et centralgol), l'œdème palpébral a disparu, le myxœdème prétibial a diminué. L'efficacité de la thérapeutique semble donc rendre compte du rôle important joué par le système diencéphalo-hypophysaire dans la pathogénie de l'exophtalmie et du myxœdème prétibial.

III. *Exophtalmie associée à un myxœdème prétibial apparaissant au premier examen*

Le recensement de nos observations permet d'isoler trois cas répondant à cette définition :

1° Observation n° 16. — Jeune fille de vingt-deux ans dont la maladie de Basedow a débuté par l'apparition d'un myxœdème prétibial. Deux ans après, elle présente une exophtalmie bilatérale modérée sans caractère palpébrorétractile, mais à tendance œdémateuse. Elle évolue dans un contexte de subtoxicité thyroïdienne et s'accompagne d'*un taux anormalement élevé de L.A.T.S.* Après vingt-cinq mois de traitement, l'exophtalmie a régressé de 5 mm à droite et de 4 mm à gauche, la légère thyréotoxicose a disparu, *mais persiste un important myxœdème prétibial.*

2° Observation n° 17. — Malade de quarante ans dont l'exophtalmie bilatérale et modérée (24 mm O.D.G. à l'Ex. de H.) s'accompagne d'une rétraction de la paupière supérieure, d'un signe de Von Graefe et d'un léger œdème palpébral. Le bilan thyroïdien montre un état de subtoxicité.

Un an après traitement par l'iode radioactif, l'exophtalmie devient unilatérale (O.D. 20 mm) et la malade légèrement hypothyroïdienne, mais le myxœdème prétibial persiste. Après trente-quatre mois de traitement par freinateurs hypophysaires (frénantol) et extraits thyroïdiens, exophtalmie et myxœdème prétibial ont disparu, l'hypothyréose est bien compensée.

3° Observation n° 18. — Jeune fille de quinze ans présentant un retard pubertaire très net et qui voit se développer un goitre, bientôt suivi de l'apparition d'une exophtalmie. Celle-ci est modérée, sans caractère palpébrorétractile, mais associée à un léger œdème du bord libre de la paupière supérieure. Le bilan thyroïdien rend

compte d'un état de subtoxicité. Le myxœdème prétibial est présent, bilatéral et d'aspect typique. Le dosage du L.A.T.S. n'est pas parvenu.

Après quatorze mois de traitement par freinateurs centraux (centralgol), antithyroïdien (néomercazole) et extraits thyroïdiens, l'exophtalmie a totalement régressé, le bilan thyroïdien est satisfaisant, mais le *myxœdème prétibial persiste.*

Telles sont donc les sept observations que nous avons recueillies, associant exophtalmie et myxœdème prétibial. Il nous a paru intéressant d'ajouter deux observations récentes de la littérature. Il s'agit d'une association exophtalmie myxœdème prétibial survenant dans un contexte euthyroïdien.

IV. *Exophtalmie et myxœdème prétibial sans perturbation thyroïdienne*

1° *Un cas de myxœdème prétibial et d'exophtalmie œdémateuse* (Masse, Caraes, Jego).

M^me^ T... Armandine, est âgée de cinquante-huit ans. En juin 1967 elle observe l'apparition d'un œdème discret des paupières inférieures, qui s'aggrave progressivement. L'hypothèse soulevée est celle d'un œdème allergique, comme dans notre observation n° 1. Le traitement, prescrit dans ce sens, se solde évidemment par un échec et l'œdème continue à s'étendre, atteignant la paupière supérieure. Ainsi, en quatre à six semaines, s'est développé un œdème palpébral bilatéral des paupières supérieures et inférieures. Simultanément sont apparus une asthénie importante, une anorexie, un amaigrissement notable, une sensation de pesanteur gastrique continue. La consultation d'un gastro-entérologue ne met en évidence aucune anomalie digestive.

L'examen ophtalmologique met en évidence une exo-

phtalmie œdémateuse bilatérale accompagnée de larmoiement et d'une diplopie sporadique. Mais il n'existe pas de chémosis ou de paralysie de la musculature intrinsèque. Acuité visuelle et champ visuel sont normaux. Au niveau des membres inférieurs existe un léger œdème des régions molléolaires internes prenant le godet. De plus, en regard de la face antérieure du tibia gauche, au tiers moyen, existe un placard papuleux de 2 mm environ de relief. Bien limité, non prurigineux, légèrement infiltré, réalisant l'aspect d'une papulose dysmétabolique. A la face antérieure du tibia droit quelques éléments du même type, mais plus discrets, sont retrouvés. L'hypothèse d'un myxœdème prétibial est confirmée par l'examen histologique de la biopsie du petit placard de la face antérieure de la jambe gauche.

Sur le plan général, l'examen cardio-vasculaire montre des bruits du cœur sourds, une tension artérielle basse (9-6), un pouls lent (64) et, à l'E.C.G., des séquelles d'infarctus postéro-inférieur avec H.V.G. L'examen digestif, malgré la présence de vomissements et d'une sensation de pesanteur épigastrique, est normal. L'examen thyroïdien ne montre pas de goitre. Le réflexe achiléen est 280 ms, donc normal. Sur le plan radiologique : selle turcique normale. Sur le plan biologique : bilan normal; seule l'électrophorèse montre une chute à 9 pour cent des gamma-globulines.

Au total : femme de cinquante-huit ans présentant exophtalmie œdémateuse bilatérale et lésions discrètes de myxœdème prétibial. La freination hypophysaire par la dexame-thasone associée à la thyroxine s'est soldée par un échec. Aussi la malade a-t-elle était soumise à la cobalthérapie hypophysaire. Au moment de la publication de cette observation, une amélioration se dessinait.

2° *Syndrome exophtalmie, myxœdème prétibial, hippocratisme digital chez une non-basedowienne* (Dupperat, David, Lauret).

Femme de soixante-deux ans dont l'affection débute par l'apparition progressive d'une exophtalmie bilatérale d'emblée, suivie six mois après par celle de placards prétibiaux alors non étiquetés. A cette époque, un premier bilan thyroïdien affirmait l'euthyroïdie.

Actuellement. L'examen met en évidence trois éléments associés :

— myxœdème prétibial prédominant à gauche à type de placards infiltrés, rouges, nodulaires, un peu douloureux à la palpation. L'histologie confirme l'hypothèse clinique;

— exophtalmie bilatérale, symétrique, de type endocrinien (24 mm O.D.G. à l'Ex. de H.);

— hippocratisme digital : bombement unguéal net, en verre de montre, sans anomalie radiologique.

Le *bilan thyroïdien* est le suivant :

— Cholestérol 2,45 g/l; fixation de l'iode radioactif, sixième heure, 19 pour cent, vingt-quatre heures, 30 pour cent, donc normale; test de Werner, absence de freinage thyroïdien après administration de tri-iodothyronine. Le dosage du L.A.T.S. n'est pas parvenu.

Évolution. Au cours des onze mois qui ont suivi le diagnostic, les symptômes ont évolué ainsi :

—Le myxœdème prétibial s'est effacé par le repos, en trois mois, avant toute thérapeutique. Une nouvelle poussée d'infiltration nodulaire, réapparue à gauche, disparaît après application pendant un mois de synalar sous occlusion.

— L'exophtalmie s'améliore trois semaines après le début du traitement (corticothérapie *per os* et chloraminophène).

— l'hippocratisme digital demeure inchangé.

D'une manière plus générale, nous retiendrons de l'étude de ces formes cliniques que :

1° L'exophtalmie a le plus souvent un caractère œdémateux (obs. n^{os} 16, 17, 18 et 22, ainsi que les deux observations de la littérature, ce qui correspond à la prédominance diencéphalo-hypophysaire.

2° Le myxœdème prétibial peut être l'indice d'atteintes oculaires graves.

3° Cette association accompagne tous les états thyroïdiens, euthyroïdie spontanée ou post-thérapeutique, hyperthyroïdie, séquelles de thyroïdectomie ou de traitement par l'iode radioactif.

4° Enfin, l'association d'une réaction L.A.T.S. positive et d'un myxœdème prétibial, que nous avons retrouvé à deux reprises (obs. n^{os} 16 et 19), alors qu'il ne nous est pas encore parvenu dans deux cas (obs. n^{os} 22 et 18), est un argument important en faveur de la recherche de ce facteur, dont nous étudierons plus loin la signification pathogénique. Pimstone, en 1964, rend compte de résultats de titrage positif de L.A.T.S. dans toutes les associations myxœdème prétibial - exophtalmie.

Intéressantes par leur caractère topographique unilatéral ou par leur association à une myxœdème prétibial, les exophtalmies peuvent survenir sur un terrain particulier.

Les exophtalmies néonatales et infantiles

Elles sont rares, mais la littérature nous fournit quelques exemples permettant d'illustrer ces formes.

I. *Les exophtalmies néonatales*

Exceptionnelles, elles surviennent chez les nouveaunés de mère basedowienne. Deux cas récents sont rap-

portés dans la littérature, après ceux de Skelton (1965), Farber (1959), Mahone (1964), Farrchei (1966), cités par Elsas et ses collaborateurs et qui font état d'associations particulières de thyrotoxicose néonatale avec ictère, thrombocytopénie, hépato-splénomégalie et insuffisance cardiaque congestive.

En 1967, Elsas et ses collaborateurs présentent ce qu'ils considèrent comme le sixième cas de thyrotoxicose néonatale associée à une réaction L.A.T.S. positive dans le sang maternel et dans celui du cordon. La mère présente exophtalmie, myxœdème prétibial et thyrotoxicose récidivant après thyroïdectomie subtotale. A la naissance, l'examen de l'enfant montre : goitre, exophtalmie, insuffisance cardiaque congestive, hépato-splénomégalie, ictère et thrombocytopénie. L'évolution, d'abord favorable sous thérapeutique antithyroïdienne spécifique, se fait dramatiquement vers l'aggravation et la mort à la treizième semaine.

Mais, en général, l'évolution est plus favorable et se fait vers la guérison en trois à douze semaines. C'est ce qu'illustre l'observation suivante :

Chaptal, en 1967, rapporte le cas d'hyperthyroïdie congénitale transitoire chez une fillette. La mère est porteuse d'une maladie de Basedow traitée en fin de grossesse par stilboestrol et di-iodothyroxine.

A l'âge de huit jours, l'enfant présente une agitation incessante, un érythème diffus, une exophtalmie modérée, un goitre peu volumineux, une polypnée et une tachycardie. Le marquage à l'iode radioactif confirme l'intensité de la fixation thyroïdienne. Après traitement par digitaline, réserpine et gardénal, on assiste à une régression progressive des signes et à la guérison clinique et biologique trois mois après la naissance.

II. *Les exophtalmies infantiles*

En 1968, Gaudier et ses collaborateurs décrivent quatre cas de maladie de Basedow présentant une exophtalmie : deux filles et deux garçons dont l'âge se situe entre neuf et treize ans. La séméiologie clinique est assez traditionnelle, associant des signes du syndrome thyréotoxique et d'un syndrome diencéphalo-hypophysaire. Sur le plan général, cette étude isole quatre signes originaux : l'un, spécifique à l'enfant, c'est l'augmentation rapide de la taille (chez trois malades, elle est supérieure à plus de 10 pour cent de la normale), les trois autres sont décrits en raison de leur rareté, mais ne sont pas spécifiques à l'enfant, ce sont : une tétanie hypocalcémique, un état d'hyperpondérose, une mélanodermie.

Sur le plan ophtalmologique, on observe :

— Chez le premier : une exophtalmie importante isolée.

— Chez le deuxième : une exophtalmie bilatérale modérée avec rétraction de la paupière supérieure.

— Chez le troisième : une exophtalmie avec très nette rétraction de la paupière supérieure.

— Enfin, chez le dernier, les premiers signes de l'affection sont caractérisés par l'apparition de signes fonctionnels (sensation de corps étranger précédant l'apparition de l'exophtalmie.

En 1969, Macoul et Dellaporta publient une observation très rare d'exophtalmie endocrinienne aiguë survenant chez un enfant de douze ans. Il s'agit d'une exophtalmie œdémateuse bilatérale apparue sans facteur déclenchant décelable. Elle est accompagnée d'une ophtalmoplégie (paralysie de l'élévation), d'un œdème périorbitaire et d'un chémosis; l'acuité visuelle est conservée. Le fond d'œil est normal, il n'y a pas d'altération du

champ visuel. Par contre, la recherche du L.A.T.S. se révèle fortement positive. Traité par corticothérapie, l'exophtalmie, les autres signes orbitaires et le L.A.T.S. ont disparu.

Kuchle, dans une étude récente (1968) sur les exophtalmies unilatérales chez l'enfant, rend compte de la possibilité d'exophtalmies endocriniennes unilatérales comme chez l'adulte.

De l'étude des formes cliniques, retenons :

— l'importance des problèmes pathogéniques posés par les exophtalmies associées à un myxœdème prétibial ;

— le caractère exceptionnel des exophtalmies infantiles et néonatales ;

— la fréquence et les problèmes diagnostiques posés par les formes unilatérales, problèmes que nous envisagerons dans le cadre du diagnostic différentiel.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Pour poser le diagnostic d'exophtalmie endocrinienne, il convient, dans un premier temps, d'éliminer les fausses exophtalmies et écarter, ensuite, les autres causes d'exophtalmie.

Ce sont donc ces deux chapitres que nous envisagerons successivement.

Les fausses exophtalmies

L'élargissement de la fente palpébrale peut simuler une exophtalmie, c'est le cas de la maladie de Basedow, où une rétraction de la paupière supérieure peut apparaître isolée, sans protrusion oculaire. Les mesures effectuées à l'exophtalmomètre de Hertel restent inférieures ou tout au plus égales à 20 mm. Nous avons, dans l'étude clinique, décrit les critères de différenciation. De même on éliminera très rapidement un gros œil myope ou une buphtalmie.

Les exophtalmies relevant d'une autre étiologie

Il est admis par tous les auteurs qu'une exophtalmie bilatérale doit, avant tout, faire penser à une origine endocrinienne. Mais, parfois, en particulier dans les formes unilatérales, des problèmes diagnostiques pourraient se poser avec les exophtalmies d'origine osseuse, tumorale, vasculaire, inflammatoire et au cours des maladies générales.

I. *Les exophtalmies d'origine osseuse*

Elles sont en général bilatérales et rencontrées dans les cranio-synostoses telles que oxycéphalie, maladie de Crouzon, *leontiasis ossea* où la diminution de profondeur de la cavité orbitaire est responsable d'une exophtalmie. Il en est de même pour la maladie de Paget, qui peut aussi s'accompagner d'une exophtalmie bilatérale.

On éliminera, dans les formes unilatérales, les exophtalmies secondaires à une tumeur des parois, chondrome, tumeur à myéloplaxes, mais surtout ostéome développé au contact d'un méningiome.

II. *Exophtalmie d'origine tumorale*

Les tumeurs vont se développer aux dépens de tous les tissus constitutifs de l'orbite, c'est dire leur extrême diversité et nous ne rappellerons ici que quelques données générales.

Il est parfois cliniquement difficile de différencier une exophtalmie endocrinienne d'une *exophtalmie tumorale*, qui est le plus souvent irréductible et n'est pas toujours axile. Mais nous savons que les formes malignes d'exophtalmie endocrinienne sont irréductibles et s'accompagnent de paralysies oculomotrices. D'où l'intérêt des investigations complémentaires :

• radiographiques et tomographiques, en sachant que leurs résultats sont en général négatifs en cas d'exophtalmie endocrinienne, alors qu'elles seraient positives dans environ deux tiers des cas d'exophtalmie tumorale;

• angiographique, soit artériographie, soit phlébographie. Mais, en cas d'échec des explorations précédentes, deux examens susceptibles de fournir de précieux renseignements, ce sont : la gammagraphie et l'échographie. Ainsi, en 1967, Ossoinig et Seher, après étude

ultrasonographique de 153 patients porteurs l'exophtalmies unilatérales, découvrent :

— 71 résultats positifs;

— 82 résultats négatifs et, parmi ceux-ci, on note 43 exophtalmies endocriniennes dont le diagnostic fut vérifié ultérieurement. Guitter, en 1967, obtient des résultats analogues.

Au terme de ces investigations, si un doute persiste, il faudra savoir effectuer une exploration chirurgicale de l'orbite suivie de biopsie (Brini).

Ainsi éliminera-t-on :

— les tumeurs congénitales, méningocèle, kyste colobomateux, kyste dermoïde;

— les tumeurs nerveuses, neurinome périphérique ou du nerf optique, méningiome des parois orbitaires; citons en particulier le méningiome en plaque de Pterion et celui de la petite aile du sphénoïde;

— les tumeurs conjonctives, lacrymales, parasitaires;

— les tumeurs métastatiques : tous les cancers peuvent métastaser au niveau de l'orbite, mais les plus fréquents sont ceux du sein et de la prostate.

III. *Les exophtalmies d'origine vasculaire*

Les problèmes qu'elles posent seront en général résolus par les investigations angiographiques. Mais déjà l'aspect clinique peut être évocateur; ainsi, devant une exophtalmie intermittente, on pensera à une varice orbitaire. Devant une exophtalmie pulsatile, c'est le diagnostic de fistule carotido-caverneuse qui sera évoqué. Enfin, devant une exophtalmie tumorale, on pensera à un angiome vasculaire; placé en *shunt* entre artère et veine, il s'injecte bien par l'artériographie. Par contre, les angiomes capillaires (hémangiomes, lymphangiomes ou angiopéricytomes) ne sont pas injectés par angiographie.

Seuls, dans ce cadre, les hématomes rétro-orbitaires, qu'ils soient spontanés ou secondaires à une maladie générale (leucose, myélome multiple, maladie de Brill-symmers), peuvent être de diagnostic difficile, mais les signes hématologiques, électrophorétiques et radiologiques redresseront toute erreur.

IV. *Les exophtalmies d'origine inflammatoire*

1° Les inflammations aiguës (cellulite, abcès, phlegmons, ostéopériostite, thrombophlébites aiguës, ostéomyélite du maxillaire supérieur), secondaires à des infections de voisinage, locales ou loco-régionales, en particulier sinusiennes, peuvent être une source d'erreur avec les exophtalmies œdémateuses malignes; mais le contexte général permettra de les éliminer.

2° Les inflammations chroniques, telles que les pseudo-tumeurs inflammatoires, syndrome de Mickulicz, peuvent en imposer pour une forme d'exophtalmie commune simple.

V. *Les exophtalmies au cours des maladies générales*

Leur fréquence est grande et on les rencontre au cours :

1° Des réticuloses : affection caractérisée par la prolifération diffuse d'éléments histocytaires. On en décrit trois formes : le granulome éosinophile, la maladie de Hand Schüller Christian, la maladie de Letterer Siwe.

2° De la maladie de Recklinghausen, dont l'association avec un gliome du nerf optique est fréquente.

3° Du sympathoblastome : tumeur abdominale de l'enfant accompagnée parfois de métastases orbitaires souvent bilatérales avec ecchymose palpébrale.

Tels sont les problèmes diagnostiques posés par les exophtalmies endocriniennes. Retenons de cette étude que les difficultés seront surtout le fait des formes unilatérales; mais le contexte clinique général, les explorations paracliniques, les résultats du bilan thyroïdien complet permettront le plus souvent de résoudre ces problèmes.

DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

L'étiologie des exophtalmies endocriniennes est dominée par la maladie de Basedow. Mais, à côté de cette cause majeure, il convient d'envisager, à la lumière d'observations recueillies dans la littérature, les autres causes d'exophtalmie endocrinienne.

Ainsi nous étudierons successivement :

— la fréquence de ces exophtalmies,
— les exophtalmies basedowiennes,
— les autres exophtalmies endocriniennes.

Fréquence

Les études statistiques des différents auteurs concordent pour accorder aux exophtalmies endocriniennes une large place. Ainsi Catalino, en 1964, dans une revue générale des exophtalmies observées à la clinique ophtalmologique de Rome pendant sept ans, relève, parmi 90 exophtalmies endocriniennes, 59 cas, soit 65,55 pour cent, dus à une maladie de Basedow. Schwarz et ses collaborateurs, sur une population de 64 exophtalmies endocriniennes, comptent :

— 31 maladies de Basedow, soit 50 pour cent;
— 11 syndromes de Cushing, soit 17 pour cent;
— 2 acromégales, soit 3 pour cent;
— 20 euthyroïdiens, soit 30 pour cent.

Ces résultats rendent compte de l'importance d'une cause que nous allons maintenant envisager.

Les exophtalmies endocriniennes basedowiennes

La fréquence de cette étiologie, que l'on peut apprécier à la lumière des travaux suscités, est confirmée par Larcebeau. En effet, cet auteur, sur 120 cas d'exophtalmies endocriniennes, découvre 88 cas d'exophtalmies basedowiennes, soit 73,4 pour cent. Cependant, Linquette et ses collaborateurs, sur une population de 200 basedowiens, retiennent 51 observations (25 pour cent) « préoccupantes » pour le malade et le médecin. Rose note la présence de l'exophtalmie dans 40 pour cent des cas de maladie de Basedow. Apelmans la retrouve chez 30 à 40 pour cent de basedowiens.

De sorte qu'il semble sage, devant des chiffres extrêmes (73 et 25 pour cent), de retenir une notion de fréquence de l'ordre de 40 à 60 pour cent. De nombreux facteurs interviennent dans la survenue d'une exophtalmie basedowienne; ce sont en fait les facteurs qui conditionnent l'apparition de la maladie de Basedow. Et il nous a semblé utile d'étudier plus particulièrement trois d'entre eux :

— l'âge,
— le facteur psychique,
— l'état thyroïdien.

I. *L'âge*

Dans notre étude, sur 25 cas d'exophtalmies :

— 12 malades sont compris entre seize et vingt-trois ans;
— 10 sont situés entre trente-sept et soixante et un ans;
— 3 malades entrent dans le cadre intermédiaire de vingt-trois à trente-sept ans.

Il est intéressant de noter que six de nos malades

sont situés entre quarante et soixante et un ans, soit à une période d'activité hypophysaire accrue puisque la freination exercée par les glandes sexuelles ne se fait plus.

II. *Le facteur psychique*

Il semble jouer un rôle prépondérant et préside souvent à l'origine de la maladie de Basedow avec complications oculaires. Pour citer un exemple, LINQUETTE retrouve ce facteur dans 32 observations sur 51, soit dans 62,7 pour cent des cas.

Sa nature est variable, il peut, en effet, s'agir :

— de troubles psycho-affectifs : soucis familiaux (obs. n^{os} 5 et 12), mésentente conjugale (obs. n^{os} 7 et 22), grossesse non désirée (obs. n^{os} 3 et 4) ;

— d'émotions vives : décès familiaux (obs. n° 1), maladies familiales (obs. n^{os} 4 et 19) ;

— de peur intense, angoisse (obs. n° 25) ;

— de surmenage, dépaysement, changement de vie sociale (obs. n^{os} 6, 8 et 13).

Ces perturbations sont le plus souvent retrouvées par l'interrogatoire. Mais, dans certaines formes, en particulier au cours d'exophtalmies œdémateuses malignes primitives, l'exophtalmie est solitaire, euthyroïdienne, purement diencéphalo-hypophysaire.

III. *L'état thyroïdien*

Il faut insister sur une notion capitale : l'exophtalmie basedowienne peut accompagner tous les états thyroïdiens, si bien qu'elle n'est pas synonyme d'hyperthyroïdie.

1° *Hyperthyroïdie.*

Classiquement, l'exophtalmie apparaît à une période avancée de la maladie de Basedow. En fait, actuellement, la plupart des auteurs (WERNER, KRISS, KLOTZ, LIN-

QUETTE, ROSE) la considèrent comme un signe précoce découvert le plus souvent lors de la première consultation. Ainsi LINQUETTE la découvre-t-il 29 fois sur 51 malades, soit dans 55 pour cent des cas. Dans notre étude, elle est retrouvée 15 fois au cours du premier examen, quel que soit le degré de thyrotoxicose périphérique.

Cet état est présent dans les observations n^{os} 4 et 12. Dans l'observation n° 4, l'exophtalmie est modérée et survient dans le cadre d'un goitre non toxique. Dans l'observation n° 12, l'exophtalmie, associée à une maladie de Basedow sans caractère de toxicité, est relativement importante puisque mesurant à la règle de Luedde 19 mm à droite, 18 mm à gauche. Ce sont là des formes purement diencéphalo-hypophysaires de maladie de Basedow, sans caractère de toxicité et relativement importantes. LINQUETTE, sur cinquante et une observations en compte sept. Il faut rapprocher cette étiologie des manifestations oculaires du goitre exophtalmique où n'existe aucun signe de thyréotoxicose. Pour SCHWARZ, cette cause représenterait 30 pour cent des exophtalmies endocriniennes.

3° *Hypothyroïdie.*

Elle peut aussi induire le développement d'une exophtalmie. Ainsi, dans l'observation n° 20, après hypophysectomie, existe une hypothyroïdie et une exophtalmie, mais il est difficile de dire quelle est la part prise par l'hypothyroïdie dans le genèse de l'exophtalmie puisque nous manquons de recul pour juger de l'efficacité de la thérapeutique thyroïdienne substitutive.

4° *Exophtalmie post-thérapeutique.*

La thérapeutique antithyroïdienne n'est pas sans danger et apparaît souvent comme un facteur déclen-

chant ou aggravant de lésions oculaires préexistantes. Ainsi, dans trois observations (n^{os} 6, 12, 18), après thérapeutique antithyroïdienne sûrement trop intense, apparaît une exophtalmie. Dans deux observations (n^{os} 8 et 21), l'exophtalmie apparaît après réduction chirurgicale de l'hyperthyroïdie. Dans le premier cas, après la régression spectaculaire qui a suivi l'intervention, elle réapparait brusquement quatre mois plus tard, mais ne présente aucun caractère de malignité. Dans le deuxième cas, l'exophtalmie n'a présenté aucune tendance à la régression et semble se bilatéraliser.

Enfin, l'exophtalmie peut succéder à une réduction fonctionnelle de l'hyperthyroïdie. C'est le cas des deux observations n^{os} 22 et 23. Les deux malades sont désormais euthyroïdiens, mais l'exophtalmie présente un caractère œdémateux assez marqué dans le premier cas. Dans le second, la gêne fonctionnelle est plus importante et se traduit volontiers par une diplopie intermittente.

Pour Appelmans et Missoten, la survenue de l'exophtalmie serait d'autant plus fréquente que le retour à l'euthyroïdie est plus rapide. Par contre, pour Greig et ses collaborateurs (1965), l'aggravation ou l'apparition d'une exophtalmie est plus en rapport avec l'état d'euthyroïdie qu'avec la rapidité avec laquelle il est atteint.

Tels sont donc les différents facteurs étiologiques que nous avons plus particulièrement envisagés dans le cadre des exophtalmies endocriniennes d'origine basedowienne. Retenons de cette étude que l'âge des malades semble situer la maladie de Basedow aux deux périodes de remaniements endocriniens importants, à savoir : la phase post-pubertaire, avec les modifications liées aux grossesses, d'une part, et la phase préménopausique, de l'autre.

Le *facteur psychique* nous apparaît fondamental, et

il est rare que, si un facteur déclenchant n'est pas retrouvé à l'anamnèse, on ne mette parfois en évidence, par un interrogatoire bien conduit, une certaine fragilité psycho-affective.

L'*état thyroïdien* est indifférent à la survenue d'une exophtalmie.

Cependant, la maladie de Basedow ne résume pas à elle seule toutes les causes d'exophtalmies endocriniennes. Il en est d'autres, certes plus rares, qui font l'objet du paragraphe suivant.

Les autres exophtalmies endocriniennes

C'est par leur ordre de fréquence décroissant que nous allons envisager les exophtalmies de la maladie de Cushing, de l'acromégalie et du myxœdème congénital ou acquis. Ce sont des causes très rarement rencontrées, mais intéressantes par les problèmes pathogéniques qu'elles posent.

I. *Syndrome de Cushing*

Rencontré essentiellement chez les sujets jeunes du sexe féminin, il est très souvent en rapport avec un adénome basophile de l'hypophyse et se traduit par un état d'hyperfonctionnement cortico-surrénalien.

La fréquence des exophtalmies du syndrome de Cushing est diversement appréciée par les auteurs. Pour Slansky et ses collaborateurs, elle est de l'ordre de 6 à 8 pour cent. Pour Schwarz, elle serait plus importante, environ 17 pour cent. Il ne nous a pas été donné d'en observer dans le cours de nos recherches, mais la littérature en fournit quelques cas. En 1958, Morgan (cité par Slansky) rapporte un cas de maladie de Cushing dont la première manifestation était une exophtalmie bilatérale. En 1962, Schwarz et ses collabo-

rateurs apportent quatre cas supplémentaires à une collection déjà riche de onze cas. Ils démontrent, chez ces quatre patients, l'existence d'un facteur producteur d'exophtalmie, l'E.P.S. (« exophtalmos producing substance »).

Il convient de rapprocher des exophtalmies de la maladie de Cushing celles induites par des corticostéroïdes prescrits à titre thérapeutique. Récemment, en 1967, Slansky découvre une exophtalmie chez quatre malades ayant subi une corticothérapie à fortes doses (25 à 60 mg par jour) et de longue durée (trois à douze ans). Dans les quatre cas, la fonction thyroïdienne était strictement normale sur le double plan clinique et biologique, mais tous présentaient faciès cushingoïde et ostéoporose généralisée. Dans un cas, la diminution de la thérapeutique stéroïdienne (5 mg par jour au lieu de 25 mg) a entraîné une régression sensible de l'exophtalmie qui est passée de 25 à 20 mm à l'Ex. de H. C'est dire la prudence, suggérée par ces auteurs, dans le traitement des exophtalmies endocriniennes par la corticothérapie.

II. *Acromégalie*

Elle est liée à un adénome éosinophile de l'hypophyse apparaissant après la puberté. Sur soixante-quatre exophtalmies endocriniennes, Schwarz rapporte deux cas d'exophtalmie au cours de l'acromégalie. Leprat, dans un article récent, ne fait que citer cette cause. Pour Mornex, la saillie du globe oculaire peut être en partie rattachée à une malformation du massif osseux.

Pimstone, en 1964, rapporte un cas d'exophtalmie associé à une acromégalie. Dans notre étude, une observation (n° 20) se rapproche de cette étiologie puisqu'il s'agit d'une exophtalmie survenant deux ans après hypophysectomie pour adénome hypophysaire.

III. *Myxœdème congénital ou acquis*

Cette étiologie est rarement rapportée et même niée par certains auteurs. Pour MORNEX, une telle exophtalmie est toujours modérée, absolument latente et sans intérêt particulier.

Nous avons cependant retrouvé dans la littérature des cas manifestes d'exophtalmie endocrinienne au cours du myxœdème congénital, ce sont ceux de WIDDELITZ et RICHARDSON.

En 1962, WIDDELITZ et ses collaborateurs rapportent un cas d'exophtalmie bilatérale à prédominance droite, qui a très bien répondu à la thérapeutique substitutive par les extraits thyroïdiens.

En 1969, RICHARDSON et WALSH rapportent le cas d'un myxœdème, associé à une exophtalmie, chez une femme de quarante-neuf ans. L'examen montre une exophtalmie bilatérale modérée, une rétraction de la paupière supérieure droite et, au fond d'œil droit, un décollement choroïdo-rétinien annulaire spontané; à gauche, le fond d'œil est normal. La régression de toute altération oculaire est obtenue par un traitement substitutif à la thyroxine.

De cette étude étiologique, retenons la fréquence des exophtalmies endocriniennes dans la maladie de Basedow et la rareté des autres causes. Aussi, devant toute exophtalmie bilatérale dont le contexte général n'évoque pas une maladie de Basedow, il faut tout de même penser à un dysfonctionnement de l'axe thyro-hypophysaire et orienter les recherches diagnostiques dans cette direction. Toutefois, des manifestations générales typiques de syndrome de Cushing, d'acromégalie ou de myxœdème peuvent orienter vers une voie différente.

PATHOGÉNIE

Au cours du siècle dernier, de nombreuses théories pathogéniques du goitre exophtalmique ont été élaborées, et ce n'est qu'en 1884 que Rehn suggéra que la glande thyroïde en était la première responsable.

En effet, même Osler jusqu'en 1892 penchait en faveur d'une origine nerveuse. Plus tard, le rôle de l'hypophyse fut entrevu à la lumière des découvertes : de Schockaert, en 1931, qui provoque une exophtalmie expérimentale chez le canard en injectant des extraits antéhypophysaires, et de Justin-Besançon et Labbé qui obtiennent les mêmes résultats chez le chat.

En 1945, ces expériences sont confirmées par celle d'Albert qui, chez le poisson *Fundulus heteroclitus*, provoque une exophtalmie dont l'importance est proportionnelle à la teneur en thyréostimuline hormone (T.S.H.) de l'extrait hypophysaire utilisé.

En 1954, Dobyns et Stelman séparent de la T.S.H. une fraction exophtalmiante dite « Exophtalmos Producing Substance » ou E.P.S.

Mais, dès que l'on put entreprendre des dosages biologiques puis immunologiques de la T.S.H., que nous devons à Thérèse Lemarchand Béraud et ses collaborateurs, les résultats n'ont absolument pas confirmé la théorie.

Aussi, la publication, il y a douze ans, par Adams d'observations inédites a marqué le début d'une ère nouvelle conduisant, au fur et à mesure des découvertes

et en particulier de celles de MacKenzie, à la formulation d'un concept pathogénique entièrement nouveau.

Ce sont donc les facteurs successivement évoqués ci-dessus que nous allons maintenant envisager en étudiant :

— les théories anciennes maintenant abandonnées;
— le rôle de l'hypophyse (T.S.H. et E.P.S.);
— le rôle du L.A.T.S.;
— le rôle de facteurs immunologiques;
— enfin, le rôle de l'hypothalamus.

Théories anciennes

Dans sa thèse sur l'orbitonométrie dans les exophtalmies endocriniennes, Artiges rappelle les différentes théories anciennes :

1° *Théorie vasculaire :* évoquant le rôle du muscle de Müller qui, entravant la circulation veineuse de retour, entraînerait une stase sanguine, cause d'exophtalmie.

2° *Théorie thyroïdienne :* basée sur l'apparition d'une exophtalmie après administration d'extraits thyroïdiens. Mais, pour Vignalou et de nombreux autres auteurs, la thyroïde ne joue qu'un rôle concomitant et indirect dans un ensemble de dérèglements neuro-hormonaux. En effet, l'hyperthyroïdie n'est pas seule en cause puisque beaucoup de basedowiens ne présentent pas d'exophtalmie. Et l'expérience montre que souvent celle-ci augmente après un retour à l'euthyréose. Enfin, l'exophtalmie peut apparaître parfois au cours d'hypothyroïdie.

Cependant, pour Mahaux et Nagel, les complications oculaires de la maladie de Basedow seraient en rapport avec une augmentation absolue ou relative de tri-iodothyronine sérique par rapport à la thyroxine. Ils

pensent qu'un trouble de la dégradation de l'hormone thyroïdienne pourrait être en cause. Dans une série de quatre observations, Mahaux a vu une aggravation de l'exophtalmie après administration de tri-iodothyronine et une amélioration après administration de thyroxine.

3° *Théories sympathique et thyroxino-sympathique* ont encore des adeptes. Elles sont basées sur les classiques expériences de Claude Bernard sur le sympathique, la stimulation du sympathique cervical entraîne une exophtalmie avec mydriase et élargissement de la fente palpébrale; elles ont conduit à de nombreuses expériences et tentatives thérapeutiques; mais, dans la plupart des cas, les stellectomies sont restées sans effet sur l'exophtalmie.

La variété et, le plus souvent, l'inexactitude de ces explications pathogéniques ont conduit à la conception de nouvelles théories, en particulier celles mettant en évidence le rôle de l'hypophyse.

Rôle de l'hypophyse

Albert, en 1945, par injection intracoelomique d'extraits hypophysaires, provoque une exophtalmie chez le poisson *Fundulus heteroclitus*. Celle-ci est proportionnelle à la teneur en T.S.H. de l'extrait utilisé.

En 1954, Dobyns et Stelman isolent de la thyréostimuline hormone une fraction exophtalmogène : l'E.P.S. ou « Exophtalmos Producing Substance ».

Suzanne Larcebeau, dans sa thèse sur les exophtalmies œdémateuses malignes, a remarquablement étudié le rôle de la T.S.H.

I. *Nature et rôle physiologique de la T.S.H.*

Elle a été découverte simultanément, en 1931, par Aron et Loeb. C'est une glycoprotéine homogène isolable

par électrophorèse, de poids moléculaire 10 000, qui renferme 13 pour cent d'azote, 6 pour cent d'hydrogène et 42 pour cent de carbone. On la compte en unités Sverdberg ou en unités Heyl Laqueur.

Elle est sécrétée par les cellules basophiles du lobe antérieur de l'hypophyse. Sa dissociation en plusieurs fractions sous l'effet de la chaleur, de l'acétone et de l'acide trichloracétique montre, selon les cas :

1° un effet de croissance sur le corps thyroïde entraînant une hypertrophie, une hyperplasie et une hypervascularisation de cette glande;

2° un effet sécrétoire thyroïdien provoquant l'excrétion de thyroxine (élément thermolabile) soluble dans l'acide trichloracétique;

3° une fraction exophtalmiante (E.P.S. de Dobyns) insoluble dans l'acide trichloracétique, inactive sur la thyroïde;

4° un effet œdémateux péri-oculaire.

II. *Arguments en faveur de la T.S.H.*

Nous retiendrons, avec Leprat :

1° *Les arguments étiologiques :* fréquence de l'exophtalmie dans les syndromes basedowiens secondaires à une perturbation neuro-psychique.

2° *Les arguments cliniques :* absence totale de parallélisme évolutif entre les manifestations oculaires de la thyrotoxicose et même apparition ou aggravation des premiers symptômes à l'occasion d'une réduction plus ou moins brutale de l'hyperthyroïdie. Citons aussi les exophtalmies de nouveau-nés de mère basedowienne, traités par les antithyroïdiens de synthèse.

3° *Les arguments expérimentaux :*

— expérience d'Albert citée ci-dessus;

— activation de la synthèse des mucopolysaccharides

sous l'effet de la T.S.H. Mucopolysaccharides dont on sait le rôle important dans l'imbibition aqueuse des tissus orbitaires. Il faut citer les travaux concordants de :

— Mahaux, en 1949, qui démontre la stimulation, par la T.S.H., des systèmes enzymatiques producteurs de mucopolysaccharides.

— Haddad, en 1967, rappelle les travaux de Ludwig (1950), Asboe (1952), Smelser (1959), et montre le rôle majeur de la T.S.H. dans l'augmentation du taux des mucopolysaccharides orbitaires.

— Leprat, dans un article récent, rappelle que des préparations riches en T.S.H. stimulent l'incorporation du soufre radioactif dans les mucopolysaccharides de l'orbite de cobaye.

— Schultz, en 1960, avait, par injection d'extraits hypophysaires, obtenu une exophtalmie deux à trois heures après.

III. Mais il est des *arguments qui infirment le rôle de la T.S.H.* dans la pathogénie de l'exophtalmie.

1° *Des arguments cliniques tout d'abord :*

— L'exophtalmie est relativement rare dans les hypothyroïdies, où cependant on trouve souvent un taux humoral élevé en T.S.H.

— L'exophtalmie est relativement indépendante de la fonction thyroïdienne en général (Thomas Tallberg).

2° *Des arguments biologiques :*

— Il n'y a guère de corrélation entre le taux circulant de T.S.H. et la sévérité de l'exophtalmie (Thomas Tallberg).

— La T.S.H. n'est habituellement pas retrouvée dans le sérum de basedowiens (Leprat).

Mais surtout, 3° *des arguments expérimentaux* qui,

infirmant le rôle de la T.S.H. dans la pathogénie de l'exophtalmie endocrinienne, *mettent en évidence celui de l'E.P.S.* ou « exophtalmos producing substance ».

En 1954, Dobyns et Stelman isolent le principe exophtalmiant en étudiant de façon parallèle le pouvoir de protrusion oculaire et l'action d'hyperplasie d'un certain nombre de préparations de thyréostimuline de purification inégale. Le pouvoir exophtalmiant a été étudié chez le *Fundulus heteroclitus* ou vairon. Après injection intracoelomique, l'intensité de la réponse exophtalmiante fut appréciée d'après la distance séparant les deux cornées. Grâce à cet animal, ils purent choisir les échantillons d'hormone thyréotrope les plus exophtalmiants. Ces préparations, soumises à une précipitation répétée par l'acide trichloracétique, leur permirent de séparer une fraction soluble de la fraction insoluble :

— La thyréostimuline soluble et purifiée ne produisait pas d'exophtalmie et avait une action seulement thyréostimulante.

— La fraction insoluble seule était exophtalmiante et Dobyns l'appella E.P.S.

D'autre part, Thérèse Larcebeau, dans sa thèse, note deux faits importants :

— que le sérum de sujets atteints d'exophtalmie maligne a des propriétés exophtalmiantes chez le vairon

— et que le liquide rétro-oculaire de l'exophtalmie maligne a de nettes propriétés exophtalmiantes identiques à celles de l'extrait pituitaire. *Ce fait est en faveur du tropisme orbitaire d'un principe exophtalmiant*, alors que le tropisme de l'hormone thyréotrope est surtout thyroïdien et hépatique.

En 1956, Barraquer et Canadell démontrent l'activité exophtalmogénique du sérum humain, issu d'exophtalmes, sur le fundulus, la carpe et le poisson rouge. En 1958, Brunish, traitant des extraits de thyréo-

stimuline avec de la pepsine, observe que le produit issu de ce traitement perd toute qualité de stimulation thyroïdienne, mais conserve une activité exophtalmogénique chez le poisson.

En 1961, Rouher, Cantat et Belin confirment l'activité exophtalmiante du sérum humain.

En 1965, Frisen et Tengroth, à la recherche de substances susceptibles d'induire une exophtalmie, étudient soixante-quatre malades porteurs d'exophtalmie endocrinienne et concluent à la présence d'une substance exophtalmiante dont la libération serait liée à l'activité du système thyro-pituitaire.

En 1967, Horster, Schleusener et leurs collaborateurs, après une étude approfondie des différents facteurs (T.S.H. et E.P.S.) chez huit cent soixante-dix patients porteurs d'hyperthyréose, concluent que :

1° Le taux du T.S.H. du sérum est plus élevé seulement dans les hyperthyréoses avec goitre et que la présence ou l'absence de symptômes oculaires d'origine endocrinienne n'est pas en relation avec la concentration du sérum en T.S.H. Ce qui confirme la *carence du rôle de la T.S.H.* dans la pathogénie de l'exophtalmie.

2° L'E.P.S. est présent dans toutes les exophtalmies d'origine endocrinienne, indépendamment de l'état de la fonction thyroïdienne, au moment de l'examen.

En 1967, Dardenne, dans un rapport à la Société allemande d'Ophtalmologie, au cours du colloque d'Heidelberg, confirme l'origine hypophysaire d'un facteur exophtalmogène, définit une nouvelle méthode de dosage biologique, rapporte un cas de baisse de l'activité E.P.S. après roentgenthérapie hypophysaire selon la méthode de Horst et Ullrich.

La masse des travaux publiés et rappelés ci-dessus rend compte de l'existence d'un facteur hypophysaire

dans la pathogénie de l'exophtalmie, ce facteur n'est pas la T.S.H., comme semblaient le montrer les premières expériences d'Albert et de Dobyns et Stelman, mais un facteur hypophysaire proche de la T.S.H. : l'E.P.S. ou E.P.F. (« Exophtalmos Producing Factor » des auteurs allemands).

IV. *Nature de l'E.P.S.*

L'E.P.S. a maintes fois été individualisée dans les extraits hormonaux antéhypophysaires de source bovine par l'intermédiaire de la chromatographie. Mais les résultats contradictoires des travaux expérimentaux n'ont pas encore permis de préciser la nature exacte de la substance exophtalmiante.

Pour certains (Horster et coll.), la mise en évidence de l'E.P.S. dans le sérum d'exophtalmes correspond à une sécrétion hypophysaire anormale, bien que l'E.P.S. soit un constituant normal de l'hypophyse. Mais son passage dans le sérum n'est possible qu'en cas de perturbation endocrinienne et, conclut Horster, sa présence, sa mise en évidence au cours de toutes les exophtalmies endocriniennes au stade hormonal actif font considérer la présence d'E.P.S. comme un argument diagnostique, mais aussi comme une explication pathogénique.

Pour d'autres auteurs (Dobyns et Stelman), la modification de l'activité de la T.S.H. sous l'influence de l'acide trichloracétique peut faire évoquer une autre explication pathogénique. En effet, la perte d'activité thyréotrope de la T.S.H. traitée par l'acide trichloracétique, mais la conservation d'une activité exophtalmogénique implique une transformation structurale de la molécule de T.S.H. Ainsi, sous l'influence de facteurs non encore identifiés, la transformation obtenue *in vitro* laisse entendre que

l'organisme a la possibilité de réaliser la même transformation. Aussi est-il sage de conclure avec Friedgood, comme le rappelle Thérèse Largebeau dans sa thèse, que l'action tantôt thyréostimulante, tantôt exophtalmiante relève de corps chimiques différents mais apparentés et issus de la même molécule protidique de la thyréostimuline. Ceci est d'autant plus concevable que l'organisme est capable d'effectuer d'extraordinaires prestidigitations chimiques : l'antéhypophyse n'est-elle pas capable de produire au moins sept hormones différentes avec seulement trois types de cellules ?

Des travaux plus récents ont remis en actualité le rôle des autres hormones antéhypophysaires. Tallberg montre les rapports de l'E.P.S. avec l'axe ovaro-thyréo-hypophysaire et, en particulier, avec l'hormone lutéinisante ou L.H. Horster et ses collaborateurs, dans un rapport à la Société allemande d'Ophtalmologie, en 1967, au cours du colloque d'Heidelberg, font état de travaux sur l'action des autres hormones antéhypophysaires. Pour ces auteurs, l'exophtalmie endocrinienne ne dépend pas seulement de la quantité et du taux d'E.P.S. présent dans le sérum des malades et il n'y a pas de rapport fondamental entre la gravité de l'aspect clinique et la quantité d'E.P.S. en circulation.

• L'exophtalmie est fonction aussi du taux de l'A.C.T.H. circulante, et même l'A.C.T.H. synthétique pourrait accroître l'action de l'E.P.S.

• Les hormones sexuelles auraient aussi une action potentialisatrice dans la genèse de l'exophtalmie. Ainsi, testostérone comme progestérone tendraient à un renforcement de l'activité E.P.S, alors que l'œstradiol aurait un effet inverse.

Nous sommes donc en présence de l'hypothèse patho-

génique suivante : existence, démontrée par de nombreuses expériences, d'une susbtance exophtalmiante : l'E.P.S. D'origine hypophysaire, ce facteur est, soit un constituant normal de l'hypophyse, soit un produit issu du métabolisme de la T.S.H. par une de ces dérivations dont l'organisme a le secret, et déclenché par un facteur extérieur psychique ou médicamenteux. Cette substance peut agir en synergie avec les autres hormones, non seulement antéhypophysaires, en particulier A.C.T.H., mais aussi périphériques, en particulier testostérone ou progestérone. Enfin, l'E.P.S. ne serait sécrétée par l'hypophyse que lors d'une perturbation de la sécrétion des autres trophines hypophysaires (T.S.H., A.C.T.H. ou gonadotrophines). Cette perturbation pouvant être induite par différents facteurs médicamenteux (antithyroïdiens), opératoires (thyroïdectomie, ovariectomie) ou psychiques par altération des mécanismes régulateurs hypothalamiques que nous envisagerons ultérieurement. En effet, si par l'intermédiaire d'une altération des mécanismes régulateurs, une hormone glandulotrope est sécrétée en excès, on tend vers l'épuisement du processus de synthèse et, à l'extrême, vers la sécrétion de produits incomplets. C'est peut-être ce qui se passe pour l'E.P.S., *qui pourrait alors apparaître comme un précurseur de la T.S.H., qui serait libéré en trop grande quantité :* soit par altération du mécanisme régulateur hypothalamique, soit par suppression de la régulation physiologique par le mécanisme du « feed back ».

V. *Dosage de l'E.P.S.*

La détection et le dosage de ce facteur, que l'on n'a pu ni isoler biochimiquement ni synthétiser, est très difficile et ne peut se faire que par un test biologique, comme c'est d'ailleurs le cas pour toutes les hormones hypophysaires. C'est à Dobyns et Stelman que nous

le premier dosage biologique d'une substance à pouvoir exophtalmiant. Ce pouvoir est étudié chez le vairon. Après injection du produit dans la cavité coelomique, la qualité de la réponse est appréciée par mesure des variations de la distance intercornéenne.

En 1940, Schultz, Bradley et Hamilton utilisent l'« Atlantic Minnow », ou poisson rouge, comme animal réactif.

Mais de nombreux auteurs rendent compte des imperfections de la méthode. K. E. Schirmer fait état de variations spontanées du diamètre intercornéen, accuse les brusques changements de température, au moment de la mesure, d'induire une variation de la distance intercornéenne.

Dardenne, dans un rapport récent au colloque de Heidelberg de 1967, évoque les possibilités d'erreur, entre autres : poissons trop gros, d'où la nécessité d'utiliser des poissons plus petits qui réagissent plus facilement et de façon plus homogène.

Mais les améliorations techniques de la méthode ont considérablement réduit les marges d'erreur. On peut maintenant obtenir, avec le test du poisson, une courbe de dose relativement précise, alors que, jusque-là, on ne pouvait que noter la positivité ou la négativité de la réponse à l'injection intracoelomique de sérum.

Cleabsy, dans une revue générale sur les affections oculaires d'origine endocrinienne, rapporte une nouvelle méthode de dosage utilisant la carpe comme poisson réactif.

Cependant, au terme de l'étude de l'E.P.S., il convient de tempérer notre enthousiasme pour cette substance, car son rôle et partant celui de l'hypophyse sont remis en cause par un ensemble de faits cliniques et expérimentaux.

VI. *Arguments niant le rôle de l'hypophyse et de l'E.P.S.*

1) *Les faits cliniques.*

En 1966, dans un rapport à la Société belge d'Ophtalmologie, Appelmans et ses collaborateurs rapportent les cas suivants :

— Becker et ses collaborateurs signalent un cas d'hyperthyroïdie traité par l'iode radioactif. Une hypothyroïdie en fut la conséquence, avec exophtalmie maligne unilatérale droite. Cette exophtalmie ne put être améliorée par décompression de l'orbite et, pour ce motif, une hypophysectomie totale fut pratiquée. Cette intervention provoqua les symptômes d'hypopituitarisme complet et une régression de l'exophtalmie. Pourtant, deux ans et demi plus tard, et malgré la persistance de l'hypopituitarisme, une exophtalmie grave apparut à l'autre œil.

— Decourt et ses collaborateurs traitent une maladie de Basedow compliquée d'exophtalmie maligne bilatérale, par une douzaine d'irradiations sur l'hypophyse. Vu l'aggravation de l'exophtalmie quelques semaines plus tard, deux grains radioactifs d'Ytrium 90 (au total 8,82 mC) furent implantés de chaque côté de l'hypophyse. La clinique (diabète insipide, collapsus après intervention et interruption expérimentale de la médication à l'hydrocortisone), les examens de laboratoire (dosage de F.S.H., des 17-cétostéroïdes, des 17-hydroxystéroïdes, etc.) démontrèrent la destruction manifeste de l'hypophyse. Une production de thyréostimuline ou de tout autre produit hypophysaire ne pouvait par conséquent exister. Néanmoins, cinq mois plus tard, l'hyperthyroïdie et l'exophtalmie manifeste subsistaient et, après quatre

ans, quoique l'exophtalmie ait considérablement régressé, la thyrotoxicose persistait toujours. Fajans signale un cas d'hyperthyroïdie chez une malade qui présentait depuis quatorze ans un syndrome de Sheehan typique.

Notons enfin un cas personnel, retrouvé parmi les malades du Professeur Boulard, qui vient apporter sa contribution à cette démonstration. Il s'agit en effet (obs. n° 20) d'une exophtalmie bilatérale apparaissant après hypophysectomie antérieure pour adénome hypophysaire entrant dans le cadre d'une acromégalie. Cette exophtalmie ne présente aucun caractère de malignité, mais semble augmenter progressivement depuis la première consultation.

Enfin, dernier fait clinique, signalons qu'au cours du myxœdème primaire les taux sanguins de T.S.H. sont élevés, alors que l'exophtalmie est excessivement rare au cours de cette affection.

Cependant, Albeaux Fernet et ses collaborateurs obtiendront, dans un cas d'exophtalmie œdémateuse, une rémission spectaculaire de l'exophtalmie par hypophysectomie chirurgicale. Ils montrent, avec un recul de neuf ans, que le risque lointain de l'exophtalmie ne doit pas être exagéré. Mais rien ne dit que ce malade ne fera pas une nouvelle poussée exophtalmique.

2) *Les faits expérimentaux.*

Des extraits de tumeur hypophysaire transplantable de la souris exercent une action stimulante sur la thyroïde, mais n'ont pas d'action exophtalmogène.

Ainsi, il semble, à la lueur de ces travaux, que l'exophtalmie endocrinienne aussi bien que l'hyperthyroïdie puissent se manifester indépendamment de la sécrétion hypophysaire. Mais quelle serait alors cette cause extra-hypophysaire ?

Rôle du L.A.T.S.

Depuis l'observation initiale d'Adams et Purves en 1956 jusqu'aux remarquables travaux de MacKenzie (1961), l'attention a été attirée sur d'autres substances thyréotropes pouvant jouer un rôle dans l'apparition de la maladie de Basedow et, partant, dans la genèse des exophtalmies endocriniennes. Parmi ces substances, le L.A.T.S. ou « Long Acting Thyroid Stimulator » occupe une place de choix. Parallèlement à ces deux auteurs, il faut citer les travaux de :

— Kurihara et ses collaborateurs qui, en 1965, détectent la présence de cette substance dans différentes affections. Pimstone et ses collaborateurs, en 1964, réalisent des dosages parallèles de L.A.T.S. et E.P.S. chez des sujets porteurs d'exophtalmies endocriniennes ou de myxœdème prétibial. Klotz et Kriss, en 1967, Hadad, en 1968, passent en revue tous les facteurs pathogéniques et en particulier le L.A.T.S. Enfin, signalons les travaux plus récents de Guinet sur la conception actuelle des hyperthyroïdes.

Nous envisagerons, après ce bref rappel historique, l'étude de :

— la nature du L.A.T.S.;
— l'identification;
— le rapport avec l'exophtalmie;
— la situation par rapport aux facteurs diencéphalo-hypophysaires.

I. *Nature du L.A.T.S.*

Il est actuellement unanimement reconnu que le sérum de malades atteints d'hyperthyroïdie basedowienne contient, dans la majorité des cas, une substance à acti-

vité thyréostimulante chez la souris, le cobaye et probablement chez l'homme.

Cette substance, dont l'action est prolongée et plus lente que celle de la T.S.H., n'est pas d'origine hypophysaire; on l'a, en effet, retrouvée dans le sérum d'hypophysectomisés (Rose). Elle agit directement sur la thyroïde sans l'intervention de l'hypophyse. Différent de la T.S.H. par son action biologique, le L.A.T.S. l'est aussi par sa structure chimique qui est celle d'une immunoglobuline G, ce qu'ont parfaitement démontré Kriss, Pieshakov et Chien en 1964. Cette découverte conduisit immédiatement à envisager que le L.A.T.S. était un anticorps vraisemblablement dirigé contre une fraction antigénique de la glande thyroïde.

Au cours des quatre dernières années, l'assimilation du L.A.T.S. à un anticorps a reçu l'appui des arguments suivants :

— Dorrington et Munro montrent, par fractionnement chimique et enzymatique de la globuline thyréostimulante, que les fractions qui conservaient le pouvoir de stimuler la thyroïde correspondaient à une immunoglobuline G nécessaire à l'activité de l'anticorps.

— MacKenzie réalise la production de L.A.T.S. *in vitro* par des cellules lymphoïdes dans les conditions expérimentales où ces cellules produisent des immunoglobulines. Pour cela, des lymphocytes du sang périphérique des malades atteints de goitre exophtalmique ont été inoculés *in vitro* en présence de phytohémagglutinine par des lymphocytes prélevés chez des donneurs préalablement immunisés. La phytohémagglutinine est un mucoprotéide stimulant *in vitro* la production d'anticorps par les lymphocytes. Le L.A.T.S. a été trouvé dans le milieu après stimulation à la phytohémagglutinine, bien qu'il soit absent des extraits des mêmes lymphocytes non inoculés.

MacKenzie, en 1968, montre que l'immunisation de lapins par des extraits de thyroïde humaine provoque l'apparition dans le sang d'une globuline γ thyréostimulante. Les lapins ainsi immunisés, même s'ils ne sont pas atteints d'une hyperthyroïdie franche, ont une fonction thyroïdienne qui n'est pas bloquée par l'administration de thyroxine. C'est là un phénomène considéré comme pathognomonique du goitre exophtalmique.

Avec Berthaux et Bridet, nous conclurons que le L.A.T.S. est un anticorps dirigé contre un antigène thyroïdien non encore identifié car distinct de ceux mis en évidence par les méthodes immunologiques classiques dans le sérum de sujets atteints de maladies thyroïdiennes et assez souvent dans celui de sujets cliniquement normaux.

II. *Identification du L.A.T.S. en pathologie humaine*

1) *Technique.*

Le L.A.T.S. n'a été identifié jusqu'à présent que par des moyens biologiques, mais la mise au point d'une épreuve immunologique efficace est imminente (Mac Kenzie). La technique de dosage est due à MacKenzie et Williamson, en 1966, et l'animal le plus fréquemment employé, la souris.

On marque la thyroïde de l'animal par l'Iode 125 et on supprime la production endogène d'hormone thyréotrope en administrant de la thyroxine.

La stimulation de la glande par l'injection intraveineuse de la substance à l'essai et du produit témoin aboutit à la libération de substances (hormones thyroïdiennes essentiellement) contenant de l'iode radioactif, ce qui se traduit par une augmentation de la radioactivité du sang. Les échantillons sont prélevés zéro

heure, deux heures et neuf heures après. La réponse à l'hormone thyréotrope est maximale pour l'échantillon de sang de deux heures et au L.A.T.S. pour celui de neuf heures.

2) *Résultats.*

Le L.A.T.S. est présent dans 40 pour cent environ des hyperthyroïdiens et dans 60 pour cent des cas de maladie de Basedow avec exophtalmie et, pour Mac Kenzie, dans moins de la moitié des cas de goitres exophtalmiques.

Le dosage du L.A.T.S. a permis de nombreuses études comparant l'état clinique du sujet et la présence ou l'absence de L.A.T.S. dans le sérum. Les résultats font l'objet du chapitre suivant.

III. *Rapport du L.A.T.S. avec l'exophtalmie*

La fréquence d'apparition du L.A.T.S. est plus grande chez les malades traités par l'iode radioactif et la chirurgie que chez ceux traités par les drogues antithyroïdiennes (Kriss, Horsted).

Nous avons retrouvé sa présence dans deux cas (obs. n^{os} 16 et 19). Dans quatre autres, le résultat ne nous est pas parvenu.

Kurihara et ses collaborateurs effectuent trois mille dosages chez 1 300 patients. Ils trouvent un titre élevé de L.A.T.S. chez :

— 44,9 pour cent de 89 patients hyperthyroïdiens sans exophtalmie;

— 68,9 pour cent de 119 patients hyperthyroïdiens avec exophtalmie:

— 10 patients sur 12 atteints d'exophtalmie maligne.

On observe donc *la plus grande fréquence d'un L.A.T.S. positif chez les sujets exophtalmes.*

Linquette et ses collaborateurs rapportent les résultats de dosages de L.A.T.S. chez 91 malades porteurs de formes diverses de maladie de Basedow. Le L.A.T.S. est retrouvé dans 63 pour cent des cas, même parfois quand la symptomatologie oculaire est absente ou nulle. *Plus fréquemment, quand les signes oculaires sont graves, quand existe un myxœdème prétibial* et *dans les formes oculaires pures de maladie de Basedow.* Pimstone obtient des résultats analogues.

L'étude approfondie de ces résultats laisse penser que les relations entre les exophtalmies endocriniennes et le L.A.T.S. sont très importantes et que plus l'exophtalmie est œdémateuse, franche et récente, plus la possibilité d'un taux décelable de L.A.T.S. est grande.

Cependant, il ne faut pas oublier que, dans les exophtalmies dites « endocriniennes pures » sans thyrotoxicose, il y a une fréquence élevée du L.A.T.S., ce qui doit être relié à l'absence de corrélation entre le L.A.T.S. d'une part et l'état thyroïdien de l'autre (Savoie).

Kriss aboutit aux mêmes conclusions et observe que l'aggravation de l'ophtalmopathie coïncide avec l'apparition du L.A.T.S. Mais le fait que l'ophtalmopathie ne régresse pas complètement alors que le taux de L.A.T.S. chute, suggère que, bien qu'il existe, le rôle du L.A.T.S. ne peut être qu'indirect.

Cependant, pour MacKenzie et MacKullag, il n'existe aucune corrélation entre la présence ou le taux de L.A.T.S. dans le sang et l'apparition ou la gravité de l'atteinte ophtalmique. Aussi le rôle du L.A.T.S. dans la pathogénie de l'exophtalmie endocrinienne reste-t-il très obscur. *Nous n'avons aucune donnée expérimentale sur la façon dont le L.A.T.S. pourrait entraîner les lésions de l'œil ou du derme. L'aspect histologique de ces lésions est toutefois compatible avec une réaction antigène anticorps.* Ce qui laisse supposer que *la patho-*

génie de nombreuses manifestations *du goitre exophtalmique fait intervenir toute une série d'auto-anticorps dont seul le L.A.T.S. est connu jusqu'à présent.*

Mais le L.A.T.S. sécrété sans l'intervention de l'hypophyse a-t-il un rapport avec les autres sécrétions diencéphalo-hypophysaires et qu'elle est alors sa situation par rapport aux facteurs T.S.H. et E.P.S. ?

IV. *Situation du L.A.T.S. par rapport aux facteurs diencéphalo-hypophysaires*

1) *Rapports avec la T.S.H.* (hormone thyréotrope).

Le facteur L.A.T.S. est fondamentalement différent de la T.S.H. dont le séparent sa constitution chimique et ses réactions immunologiques; chimiquement, nous avons vu que le L.A.T.S. est une gammaglobuline alors que la T.S.H. est un polypeptide (glycoprotéide).

Sur le plan immunologique, Kriss et ses collaborateurs ont montré que l'activité L.A.T.S. était annulée par l'action d'un sérum antigammaglobuline, alors que persistait l'activité T.S.H. Enfin, celle-ci n'a pas de rôle dans la genèse de l'ophtalmopathie ou dans le maintien de l'état thyrotoxique.

2) *Rapport avec l'E.P.S.* « Exophtalmos Producing Substance »).

C'est la fréquence de la découverte d'un taux élevé de L.A.T.S. dans les formes à prédominance oculaire de maladie de Basedow qui a conduit à rechercher la corrélation susceptible d'exister entre le L.A.T.S. et l'E.P.S.

• Ces substances sont d'origine très différente :
— le L.A.T.S. est d'origine réticulo-endothéliale,
— la E.P.S. est une sécrétion hypophysaire.

• D'autre part, leur transfert dans le sérum s'effectue

de façon différente; Horster a séparé chromatographiquement les deux facteurs par la méthode de filtration sur gel avec le Séphadex G 200. L'activité L.A.T.S. se trouve toujours dans la deuxième fraction, qui contient principalement des 7 S gammaglobulines, alors que l'activité E.P.S. se trouve dans la troisième, qui contient de l'albumine et d'autres fractions protéiques de faible poids moléculaire.

• Des dosages simultanés d'E.P.S. et L.A.T.S., chez des malades présentant des exophtalmies endocriniennes, montrent l'absence de corrélation entre ces deux facteurs (Horster, Pimstone).

Ainsi, au terme de cette étude du L.A.T.S., son rôle dans la pathogénie des exophtalmies endocriniennes apparaît très obscur. Mais, même s'il n'est pas le *primum movens* de l'exophtalmie, il peut être la traduction de processus pathologiques plus complexes. Aussi, le problème majeur réside-t-il dans la recherche des facteurs qui conditionnent son apparition.

Dans ce domaine, la place prise par les maladies par auto-immunisation a conduit les chercheurs à appliquer aux affections thyroïdiennes en général et aux exophtalmies endocriniennes en particulier les données récemment acquises sur l'auto-immunité.

Rôle de l'auto-immunisation

On considérait autrefois impossible une réaction antigène anticorps résultant de l'action d'un antigène engendré dans l'organisme et d'un auto-anticorps. Mais les travaux de la dernière décennie sont venus apporter un démenti formel à cette opinion. En 1956, Roitt Boniach et ses collaborateurs ont montré la présence dans le sang du patient atteint de thyroïdite lymphocitaire, d'anticorps

vis-à-vis de la thyroïde. Il existe au moins trois systèmes antigène - anticorps différents. Les trois antigènes sont des constituants normaux du parenchyme thyroïdien. Deux se trouvent dans la substance colloïde : l'un d'eux étant la thyréoglobuline, l'autre, non encore identifié, étant une thyréoglobuline non protéique. Le troisième antigène fut isolé par ultracentrifugation et se trouve dans les microsomes thyroïdiens des cellules acinales. Quasi 100 pour cent des patients souffrant de thyroïdite de Hashimoto présentent des titres élevés d'anticorps, ainsi que 60 à 80 pour cent de patients atteints de myxœdème primitif.

En 1965, Hamolsky les a retrouvés chez 66 pour cent de patients avec thyrotoxicose et exophtalmie.

La libération de ces anticorps peut résulter de nombreuses agressions thyroïdiennes, clinique, hormonale, génétique, virale, physique (agression par les rayons X ou les rayons γ) ; c'est le cas observé dans certaines exophtalmies apparaissant après traitement de maladie de Basedow par l'iode radioactif (Kriss).

Ainsi peut s'expliquer l'apparition du L.A.T.S. dans certains cas d'exophtalmies endocriniennes apparaissant après traitement par l'iode radioactif. Avant tout traitement, le L.A.T.S. est vraisemblablement présent, mais en quantité trop faible pour être détecté, et a dû être libéré au cours d'une agression thyroïdienne antérieure. L'iode radioactif provoque une nouvelle agression thyroïdienne qui entraîne une nouvelle libération d'antigène L.A.T.S., d'où nouvelle libération de L.A.T.S., en réponse à l'apparition des antigènes, entraînant une augmentation rapide du taux du L.A.T.S. dans le sérum. Ce phénomène précède ou accompagne en général le développement de l'ophtalmopathie ou du myxœdème prétibial.

Ainsi, Pinchera et ses collaborateurs ont montré

en 1965 que le L.A.T.S. est trouvé en quantité plus importante chez les malades traités par l'iode radioactif que chez ceux non traités ou traités par des drogues antithyroïdiennes.

Pour Hales et ses collaborateurs, *ce mécanisme d'auto-immunisation pourrait trouver une confirmation dans le caractère des aspects histologiques :* importance des lymphocytes et de cellules rondes dans le tissu rétro-orbitaire, et dans la fréquence des anticorps thyroïdiens dans le sérum de malades présentant exophtalmie et hyperthyroïdie. Chez ces malades, on trouve des anticorps dirigés vis-à-vis de certains tissus du patient, par exemple le tissu rétro-orbitaire ou celui de la région prétibiale.

Enfin, pour MacKenzie, il est possible que le facteur héréditaire du goitre exophtalmique, reconnu il y a bien des années, soit en rapport avec le tissu lymphatique formateur d'anticorps et qu'il se caractérise par une prédisposition à la production d'auto-anticorps dirigés contre un composant de la glande thyroïde ou contre des fractions d'autres tissus des régions rétro-orbitaire ou prétibiale.

Ces constatations font ainsi classer la dysfonction thyroïdienne et, peut-être aussi, l'exophtalmie endocrinienne parmi les maladies par auto-immunisation, au même titre que : anémie pernicieuse, autohémolytique, purpura thrombocytopénique et lupus érythémateux disséminé. On tend à y inclure certaines affections oculaires et notamment l'uvéite sympathique et phaco-anaphylactique.

La littérature afférente à ces affections par auto-immunisation s'enrichit de jour en jour, sans pour cela résoudre les problèmes posés par la pathogénie de ces affections. On ignore encore si ces anticorps sont la cause de la maladie ou s'ils en constituent une manifestation

associée. Et, pour Rose, le rôle possible d'auto-anticorps dirigés contre T.S.H. et E.P.S. est à prendre en considération.

Rôle de l'hypothalamus

Évoquer le rôle de l'hypothalamus, c'est tout d'abord rappeler certaines données anciennes de la clinique qui faisaient déjà présentir le rôle majeur du diencéphale.

I. *Les faits cliniques*

Ainsi retrouve-t-on presque toujours dans l'interrogatoire d'un basedowien la notion de « stress » physique ou psychique, la notion de surmenage, parfois même de traumatisme crânien survenant comme facteur déclenchant de l'exophtalmie ou même de la maladie de Basedow.

En 1951, De Gennes pensait que : « la brutalité du facteur déclenchant entraînait une réponse hypophysaire disproportionnée ». Il pensait que, chez l'homme, ce facteur provoquait de préférence une exophtalmie œdémateuse, alors que chez les femmes, au moment des épisodes de la vie génitale, il provoquait plutôt une exophtalmie simple avec signes palpébrorétractifs.

D'autre part, les progrès de la thérapeutique ont montré que souvent, sous l'action d'une thérapeutique freinatrice de la fonction thyroïdienne, l'exophtalmie persistait et même parfois s'aggravait. De sorte que, de thyroïdienne, l'exophtalmie devenait thyréotrope. Ce qui pouvait faire dire à De Gennes : « La maladie de Basedow, considérée comme une maladie purement thyroïdienne, devrait logiquement guérir par le traitement correctif du seul hyperfonctionnement thyroïdien, mais les échecs ne sont pas rares. Ses séquelles vont

même parfois évoluer en une seconde maladie souvent plus pénible que la première. Ceci est particulièrement vrai pour les exophtalmies post-opératoires; bien que minime avant l'intervention, l'exophtalmie se manifeste seulement dans les semaines ou les mois qui suivent l'exérèse du goitre. L'hypothyroïdie supprimée a laissé le dysfonctionnement central et a même précipité le déséquilibre diencéphalo-hypophysaire en supprimant avec la glande thyroïde le seul récepteur principal de la T.S.H. »

Ces faits sont confirmés par la pratique quotidienne. En effet, si, lors d'une thérapeutique antithyroïdienne, on ne réalise pas une freination hypophysaire, soit par la para-oxypropiophénone, soit par thyroxine, on peut assister à une aggravation de l'exophtalmie. La découverte de l'hormone thyréotrope, ou T.S.H., allait susciter des travaux importants sur le fonctionnement du système diencéphalo-hypophyso-thyroïdien que nous allons envisager dans le cadre des faits physiologiques.

II. *Faits physiologiques*

Deux notions importantes se détachent :

1° La T.S.H. a pour premier récepteur le corps thyroïde et provoque, par stimulation directe de la cellule thyroïdienne, la sécrétion de thyroxine.

2° La T.S.H. a un deuxième récepteur : le système infundibulo-tubérien, dont elle augmente la sensibilité vis-à-vis de la thyroxine. Mahaux, en 1949, a émis l'hypothèse que l'hypophyse contiendrait une substance thyroxinaffine, voisine de la T.S.H., et fixant électivement la sécrétion thyroïdienne dans le sang circulant. C'est le complexe pituitaro-thyroxinien qui, s'identifiant probablement aux granulations éosinophiles, migre vers les centres diencéphaliques dont il règle le tonus fonctionnel.

D'autre part, la thyroxine tend à freiner la sécrétion de T.S.H. par l'antéhypophyse, par le mécanisme bien connu du « feed back ». Il existerait donc un mécanisme complexe, à double sens, tendant à compenser toute perturbation apportée dans l'équilibre hormonal. Le centre de commande est représenté par le système diencéphalo-hypophysaire. Il joue un rôle essentiel puisqu'il s'agit d'un organe récepteur de la T.S.H. et de la thyroxine dont l'afflux provoque, soit la stimulation, soit le freinage.

Deux découvertes récentes sont venues confirmer le rôle prépondérant de l'hypothalamus dans les mécanismes de régulation : ce sont les travaux de Murray-Saffran, d'une part, et de Shibusawa de l'autre.

En 1958, Murray-Saffran isole par chromatographie séparée sur papier et par redissolutions successives dans le butanol acétique, le butanol crésol, l'acétone, puis le propanol, une substance très active : le C.R.F., ou facteur libérateur de cortrophine, dont la sécrétion est assurée par les cellules de la partie postérieure de l'hypothalamus et de la région du tuber.

En 1960, Shibusawa découvre le T.R.F., ou « Thyro-releasing Factor » ou facteur libérateur d'hormone thyréotrope, libéré par excitation de la partie antérieure de l'hypothalamus.

La formule chimique de ces substances n'est pas exactement connue, mais on sait que ce sont des polypeptides de faible poids moléculaire et de structure chimique voisine de celles de la vasopressine et l'ocytocine, sécrétions de la post-hypophyse.

Le mécanisme d'action du T.R.F. est basé sur la théorie neuro-humorale faisant intervenir trois éléments : l'hypothalamus, l'hypophyse et la thyroïde, solidaires les uns des autres. En effet, la liaison hypothalamo-hypophysaire est assurée par la voie neuro-

sécrétoire qui transporterait le T.R.F. vers l'antéhypophyse, la liaison thyroïde - hypophyse est réalisée par la T.S.H. qui, par voie vasculaire, gagne la thyroïde; enfin, par l'intermédiaire de la thyroxine et de la triiodothyroxine, exerce une action freinatrice au niveau des deux organes : l'hypophyse et l'hypothalamus. Le taux sanguin de ces deux hormones va informer les centres hypothalamiques de la nécessité d'augmenter ou d'abaisser les sécrétions hypophysaires. Ainsi, l'inhibition du centre hypothalamique de libération du T.R.F. par un excès d'hormone thyroïdienne circulante aboutit à la diminution de la sécrétion de T.S.H., ce qui permet le rétablissement de l'équilibre physiologique de l'axe hypophyso-thyroïdien.

De plus, le système diencéphalo-hypophysaire est en relation avec les centres supérieurs, le cortex et le thalamus, ce qui explique que la thyroïde soit accessible par voie réflexe aux excitations sensorielles et psychiques, d'où le rôle étiologique des « stress » affectifs, émotionnels, etc.

Mais, plus que l'intensité et la brutalité de l'ébranlement du système régulateur, c'est sa persistance qui peut créer finalement une véritable maladie seconde évoluant pour son propre compte.

L'hypothalamus a donc un rôle essentiellement coordinateur et intégrateur. Il reçoit les informations venues de l'extérieur par les centres neuro-végétatifs, celles de la corticalité et des glandes endocrines. En somme, il représente l'élément primordial de l'axe centro-hypothalamo-hypophysaire. Tout au long de cet axe circulent normalement, dans les deux sens, des informations transmises par voie humorale, de telle sorte qu'un contrôle permanent soit exercé.

On conçoit bien qu'un dérèglement, affectant un des

éléments de cet ensemble, ait des conséquences pathologiques qui débordent largement l'organe atteint.

Au terme de l'étude pathogénique, il semble acquis que l'exophtalmie endocrinienne n'est due ni à la thyroxine ni à l'hormone thyréotrope. Aussi convient-il de retenir que :

1° L'E.P.S., substance d'origine hypophysaire proche de la T.S.H., a un rôle encore controversé, prépondérant pour les auteurs allemands (Horster, Dardenne), il est négligé par les auteurs anglais et américains. Sa sécrétion pourrait être favorisée, soit par une altération du système de régulation diencéphalo-hypophysaire, soit par suppression de la régulation physiologique par le mécanisme du « feed back ». Mais des exophtalmies apparues après hypophysectomie rendent compte de la présence d'autres facteurs, en particulier le L.A.T.S.

2° Cette substance a activité thyréostimulante, dont la structure chimique est celle d'une immunoglobuline G, est fréquennent retrouvée dans les formes oculaires pures de maladie de Basedow et dans les exophtalmies malignes.

Sa nature chimique et les expériences d'immunisation par des extraits de thyroïde humaine tendent à faire du L.A.T.S. un auto-anticorps.

3° Nous devons avoir toujours présente à l'esprit la possible inter-action de plusieurs facteurs étiologiques et, en particulier, tenir compte de la clinique et des facteurs déclenchants émotionnels qui montrent le rôle important des centres diencéphalo-hypophysaires.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

La difficulté de l'étude histologique tient à la rareté des vérifications pour maladie de Basedow ou pout tout autre syndrome endocrinien. Aussi, l'insuffisance de documents personnels nous conduit-elle à reprendre les descriptions déjà publiées. L'exophtalmie est, en effet, accompagnée de profonds remaniements des tissus intra-orbitaires, que nous allons maintenant envisager.

Depuis les premières descriptions complètes de Rundle et Pochin en 1945, de nombreux auteurs ont apporté une large contribution à la connaissance de ces modifications intra-orbitaires.

Smelser, dès 1943, étudie les variations de teneur en eau et en graisse du tissu orbitaire de cobayes rendus exophtalmes par l'administration d'extraits hypophysaires antérieurs. Pochin, en 1945, étudie la disposition du tissu interstitiel dans les exophtalmies expérimentales. Plus récemment, il faut citer les importants travaux de Tengroth en 1964, de Jozsa et ses collaborateurs qui, la même année, étudient la réponse qualitative et quantitative, à l'administration de T.S.H., des mucopolysaccharides orbitaires ; Kroll et Kuwabara, en 1966, font une étude complète clinique et histologique de la myopathie associée à un dysfonctionnement thyroïdien.

Enfin, Hadad, en 1967, complète les données acquises en matière de mucopolysaccharides orbitaires.

Nous étudierons ces remaniements tissulaires en envisageant successivement :

— les lésions de la graisse;
— — du tissu interstitiel;
— — des muscles;
— — des autres organes intra-orbitaires.

La graisse

L'augmentation de volume du tissu adipeux entre pour 70 pour cent dans l'hypertrophie des tissus rétro-orbitaires (Rundle et Pochin).

Elle est présente non seulement au niveau du tissu cellulo-adipeux rétrobulbaire, mais aussi au niveau des muscles extra-oculaires. L'infiltration graisseuse du tissu musculaire est retrouvée au niveau de toutes les formations musculaires de l'économie. Mais la graisse n'est pas seule en cause dans l'augmentation de volume des tissus rétro-orbitaires et péri-oculaires, il existe aussi une importante infiltration hydrique et cellulaire du tissu interstitiel, que nous allons envisager dans le chapitre suivant.

Le tissu interstitiel

L'œdème du tissu interstitiel, d'importance variable, conditionne l'aspect clinique de l'exophtalmie et est parsemé de foyers inflammatoires, plus importants dans les formes malignes d'exophtalmie. Dans ces cas et très rapidement, l'aspect va se transformer avec l'apparition d'éléments conjonctifs, de sorte que muscles, graisse et vaisseaux vont se trouver inclus dans une gangue de sclérose. Étudions donc, tout d'abord, chacun des deux éléments du tissu interstitiel : la surcharge hydrique et les éléments cellulaires.

I. *La surcharge hydrique*

Toujours présente, plus ou moins importante, elle intéresse non seulement la graisse orbitaire, mais aussi le tissu conjonctif des septa des muscles extra-oculaires, des glandes lacrymales, les conjonctives et les paupières. La présence de ce composant hydrique serait due à l'apparition d'une quantité anormalement élevée de substances hydrophiles au niveau des tissus. Smelser et Ozanics, en 1959, ont montré que, chez le cobaye thyroïdectomisé, l'injection d'extraits du lobe antérieur de l'hypophyse provoque l'apparition d'une exophtalmie et une augmentation de l'hydrophilie des tissus conjonctifs orbitaires comparée à celle de cobayes normaux non exophtalmes.

Il est maintenant admis par la plupart des auteurs que ces substances hydrophiles sont les acides mucopolysaccharides. Ces substances sont sécrétées par les cellules retrouvées dans l'infiltration cellulaire.

II. *Les éléments cellulaires*

L'infiltration est d'importance variable et faite de lymphocytes, de macrophages, de mastocytes et de fibroblastes.

1° Les lymphocytes sont des cellules à noyau sphérique, à cytoplasme relativement agranulaire.

2° Les macrophages phagocytent les débris inflammatoires et leur cytoplasme contient fréquemment des débris cellulaires.

3° Les mastocytes (« mast-cells » des auteurs anglo-saxons) sont facilement reconnus grâce à la présence de granules qui remplissent presque tout le cytoplasme.

On ne connaît pas leur mode précis d'action, mais on sait qu'ils produisent : héparine, histamine, 5-hydroxytriptamine et une grande variété d'enzymes, actifs dans

la production d'un œdème inflammatoire (Kroll et Kuwabara). Leur apparition précède toujours celle de l'œdème.

4° Les fibroblastes sont abondants et seraient, avec les mastocytes, responsables de la production de mucopolysaccharides (Ludwig, 1950; Asboe, Hansen, 1951; Hadad, 1967). Tengroth, en 1964, met parfaitement en évidence le rôle des mastocytes. En effet, chez un malade précédemment énucléé et qui présente une exophtalmie endocrinienne, il effectue deux biopsies du contenu orbitaire, l'une avant hypophysectomie, l'autre après rémission de l'exophtalmie. Dans le premier échantillon, il observe une grande richesse en tissu métachromatique, donc recélant des mucopolysaccharides et un grand nombre de mastocytes très granuleux. Dans le deuxième échantillon, il note l'absence d'éléments métachromatiques et un petit nombre de mastocytes. C'est là une observation rarissime et providentielle qui permet, à partir d'un organe, de connaître les modifications de l'organe congénère. Ces auteurs trouvent également des hexosamines et de l'acide hyaluronique dans le tissu interstitiel, mais aussi dans les muscles striés. Ils pensent que c'est l'altération du tissu conjonctif qui aboutit à l'hyperproduction de ces substances et, en particulier, des mucopolysaccharides. Étudions leur nature et leur mécanisme de formation.

III. *Les mucopolysaccharides*

1° *Nature :* ce sont des sucres complexes (hétérosides), à haut poids moléculaire et dont le pouvoir oncotique très important entraîne un appel d'eau au sein des tissus orbitaires.

2° Le *mécanisme de formation* est sous la dépendance de facteurs endocriniens, et ces notions ont été particulièrement étudiées dans le travail de S. Bazin

et A. Delaunay, mais aussi de facteurs cellulaires et orbitaires. Envisageons tout d'abord les *facteurs endocriniens* :

— L'hormone somatotrope augmente chez le rat le volume du tissu conjonctif rétrobulbaire. Ceci expliquerait l'exophtalmie qui peut survenir dans l'acromégalie où existe, de plus, une augmentation de l'hormone thyréotrope dans l'urine (Aron, 1951).

— L'hormone thyréotrope augmente directement la synthèse des mucopolysaccharides. Dès 1951, Asboe, Hansen et Inversen notent que l'injection d'hormone thyréotrope à des cobayes thyroïdectomisés provoque la disparition des dépôts normaux de lipides dans l'organisme. Ils sont remplacés par une substance mucinique, riche en acides mucopolysaccharides. En 1965. Jozsa et ses collaborateurs montrent, par des expériences chez le lapin, que la T.S.H. provoque une augmentation de 75 pour cent de la teneur en acides mucopolysaccharides. Haddad, en 1947, aboutit aux mêmes résultats chez le cobaye.

— L'A.C.T.H. a théoriquement une action freinatrice sur la production de mucopolysaccharides puisqu'elle opère par l'intermédiaire des corticoïdes surrénaux qui agissent dans ce sens. En effet, si l'on ajoute *in vitro* de la cortisone à une culture de fibroblastes, la quantité de mucopolysaccharides produite est inférieure à celle formée normalement.

— Le rôle des hormones sexuelles est diversement interprété par les auteurs : favorisant pour les uns (Bazin et Delaunay), il serait sans effet pour les autres (Smelser, 1954).

Mais, *par quel mécanisme local*, mécanisme intime, intra-orbitaire, les mucopolysaccharides sont-ils synthétisés en aussi grande quantité ?

Deux types de facteurs vont intervenir : les uns,

cellulaires, sont maintenant bien connus, par contre, les autres, orbitaires, ne reposent que sur des données expérimentales qui ont fait l'objet des recherches de HADDAD.

a) Les *facteurs cellulaires* sont variables, plus la cellule conjonctive est jeune, et pourtant plus indifférenciée, plus elle donne des mucopolysaccharides. Et, par ordre d'importance, il faut citer : les mastocytes, les fibroblastes, les cellules endothéliales vasculaires et les chondroblastes.

— Les mastocytes libèrent de l'histamine et surtout de l'héparine, qui est un mucopolysaccharide complexe sulfaté et acide. ASBOE et HANSEN émettent l'hypothèse que le dérivé sulfaté produirait de l'héparine qui, elle-même, donnerait de l'acide hyaluronique.

— Les fibroblastes sont le lieu d'origine certain de la production des mucopolysaccharides sulfatés, mais donnent aussi de l'acide hyaluronique et des oligosaccharides, précurseurs des mucopolysaccharides. *La quantité de mucopolysaccharides formée est inversement proportionnelle à l'âge de la cellule et, ce, de la vie embryonnaire à l'âge adulte, dans tous les tissus, sauf la cornée.*

En définitive, c'est la nature même des cellules, leur abondance, qui sera responsable de la plus ou moins grande production locale de mucopolysaccharides. Plus ils seront abondants, plus l'hydrophilie tissulaire sera grande et, par là, plus intense sera la protrusion oculaire.

La gêne apportée à la circulation veineuse de retour par ce tissu cellulo-graisseux hyperplasié sera un facteur mécanique supplémentaire d'œdème. Ceci permet de comprendre le rôle considérable joué par les mucopolysaccharides dans la genèse de l'exophtalmie. Ainsi apparaît l'importance du facteur local rétro-orbitaire de réceptivité tissulaire, qui explique les inégalités de pro-

trusion entre les deux yeux, voire l'exophtalmie unilatérale. Quel sont donc ces facteurs orbitaires ?

b) *Facteurs orbitaires.* — L'existence de ces facteurs ne repose que sur des bases expérimentales, bien mises en évidence par HADDAD. C'est l'existence chez le cobaye d'une glande riche en tissu graisseux, située sous le globe oculaire, et enrobant le pôle postérieur qui la fait comparer à un prototype anatomique de graisse rétrobulbaire humaine. Cette glande est connue en biologie animale sous le terme de glande de Harder. HADDAD rapporte que TENGROTH, en 1961, observe dans les exophtalmies expérimentales une hypertrophie de la glande de Harder. WEGELIUS, JANUSZ et BRUNISCH, en 1959, ont montré que, sous l'action d'extraits hypophysaires exophtalmiants, l'incorporation de soufre radioactif est facilitée et la synthèse des mucopolysaccharides augmentée. REICHLIN et HADDAD, en 1965, obtiennent des résultats analogues en montrant que la T.S.H. augmente la sulfatation de la glande de Harder. Les composés sulfatés étudiés étaient des oligo-saccharides et des sulfates de chondroïtine. HADDAD, en 1966, montre que la réponse de la glande de Harder est fonction de l'état oculaire et thyroïdien. Ainsi, le sérum de sujet avec exophtalmie en voie de régression entraîne une sulfatation peut importante. Par contre, celui de patients avec exophtalmie maligne progressive entraîne une augmentation importante de la sulfatation de la glande de Harder. Enfin, le sérum de malades hyperthyroïdiens entraîne, non seulement une augmentation de la sulfatation de la glande de Harder, mais aussi un accroissement de celle de la thyroïde. Tous ces arguments ont conduit à la notion d'un facteur sulfatant de HARDER ou H.S.F. (« Hardarian Sulfating Factor »). Ce facteur semble stimuler l'effet de la T.S.H. sur le tissu orbitaire du

cobaye. Mais l'action élective de ce facteur au niveau de l'orbite implique la présence d'un facteur de sulfatation locole, ou L.S.F., contenu dans le tissu rétro-orbitaire. Mais ce ne sont là que des hypothèses, et de nombreuses inconnues subsistent encore; la nature biochimique de ce facteur, responsable de la rétention de sulfate dans le tissu orbitaire, n'ayant pas encore été élucidée.

Au terme de cette étude, on peut donc comprendre que, *par augmentation de la synthèse des mucopolysaccharides*, sous l'influence d'un hypothétique facteur local de sulfatation, *l'inhibition hydrique devient telle qu'elle puisse induire une compression du nerf optique, une stase papillaire, une protrusion irréductible dans les formes malignes.*

Comme le tissu interstitiel, les muscles vont être le siège de remaniements d'intensité variable.

Les muscles

Les remaniements histologiques des tissus musculaires ne sont pas univoques et quelques différences existent entre les lésions observées au cours des exophtalmies communes simples et des exophtalmies malignes, et, pour la clarté de l'exposé, nous les envisagerons séparément, en précisant d'emblée qu'il ne s'agit là que d'un cadre et qu'il existe de nombreuses formes de passage entre les deux aspects.

I. *Dans les exophtalmies communes*

Les muscles lisses ne sont jamais modifiés (D. Russel), mais les musclse striés sont certainement altérés.

Pour Mulvany, « l'inspection révèle des muscles pâles quelquefois décolorés par place; le microscope montre une dégénérescence large et souvent extensive

des muscles et de leur nerf correspondant, conduisant à une ultime destruction des deux tissus. Les fibres musculaires présentent une perte de la striation. La prolifération des cellules du sarcolemme est parfois rencontrée, quoique non généralisée. Constantes aussi sont les altérations des nerfs, surtout au niveau des plus fines terminaisons. Quelques cellules dérivant des fibres nerveuses et musculaires dégénérées apparaissent parfois et se transforment en fibroblastes. Des amas lymphocytaires peuvent être décrits, mais en petit nombre. Le nombre des cellules graisseuses tend à augmenter, et même au niveau des fibres musculaires apparaît cette dégénérescence graisseuse. Lors de cas sévères de thyrotoxicose, l'infiltration graisseuse peut atteindre le degré d'une véritable lipomatose. »

Kroll et Kuwabara ont fait, en 1966, une description des lésions histologiques de la fibre musculaire sensiblement différente. En effet, chez huit malades sur neuf de leur étude, ils ne trouvent pas d'altérations des fibres musculaires, réjoignant en cela l'opinion de Smelser. Mais, dans un cas, au microscope optique, la striation apparaît incertaine, alors qu'au microscope électronique le cytoplasme montre un certain nombre d'altérations pathologiques portant sur l'actomyosine, les mitochondires, les formations intermitochondriales et le sarcoplasme :

— l'actomyosine perd sa polarité, son organisation et la plupart de ses bandes caractéristiques;

— les mitochondries perdent leur orientation longitudinale et sont dispersées, au hasard, à travers le sarcoplasme;

— les formations intermitochondriales sont augmentées en nombre et en étendue;

— le sarcoplasme est désorganisé.

Ainsi, différente sur le plan des altérations de la fibre

musculaire, la description de Kroll et Kuwabara rejoint celle de Mulvany quant à l'importance de l'infiltration graisseuse et cellulaire. L'infiltration graisseuse est riche et occupe les espaces extracellulaires. L'infiltration cellulaire est faite de lymphocytes, de macrophages et de mastocytes, dont nous avons rappelé le rôle dans la synthèse des mucopolysaccharides. Mais il existe d'autres éléments cellulaires :

— les fibroblastes nombreux, ils apparaissent en plus grand nombre (surtout les fibres collagènes) au niveau des espaces extracellulaires;

— les plasmocytes jouent un rôle essentiel dans la production d'anticorps, et ils pourraient donc avoir un rôle pathogénique important. Ces cellules dérivent de cellules dites « conditionnées »; l'aspect histologique des lésions, la présence de ces plasmocytes sont compatibles avec une réaction antigène - anticorps (MacKenzie).

Enfin, pour Kriss, *les manifestations pathologiques observées au niveau des muscles extra-oculaires et du myxœdème prétibial pourraient résulter des effets toxiques de complexes antigène - anticorps.* Et cet auteur va jusqu'à considérer le tissu orbitaire malade comme le site de production du L.A.T.S. Cette hypothèse conduirait ainsi à considérer l'exophtalmie endocrinienne comme une maladie auto-immune, ce qui est loin de faire l'unanimité.

II. *Dans les exophtalmies malignes*

Les travaux de Naffziger, en 1933, de Mulvany, en 1944, de Asboe et Hansen, en 1952, concordent pour décrire à l'exophtalmie maligne le tableau histologique suivant :

1° *Macroscopiquement :* les muscles apparaissent volumineux, d'un calibre deux à quatre fois supérieur à la normale. De teinte variant entre le rose et le rouge,

ils sont fermes (« criant sous le couteau »), rugueux au niveau de leur tranche de section.

2° *Microscopiquement :* la fibre musculaire est d'abord gonflée, puis la striation transversale disparaît et il y aura alors homogénéisation lorsque les éléments longitudinaux seront atteints. Enfin apparaîtra la sclérose. Malgré cet accroissement énorme, les muscles de l'exophtalmie œdémateuse contiennent deux fois moins de graisse que les muscles de l'exophtalmie commune. La fibrose interstitielle, développée aux dépens du sarcolemme dégénéré et des éléments conjonctifs préexistants, est très importante. Les multiplications nucléaires ont disparu, le cytoplasme régresse progressivement, mais irrégulièrement. L'infiltration lymphocytaire se fait en foyer, au sein du muscle dégénéré et le long des axes périvasculaires.

Ainsi est reconstitué le tableau d'une myopathie hypertrophique et dégénérative.

Les autres organes intra-orbitaires

Les glandes lacrymales sont le siège d'une fibrose d'intensité variable.

Au niveau du nerf optique, les altérations portent essentiellement sur le cylindraxe.

Enfin, les extrémités vasculaires et nerveuses sont le siège de lésions diverses.

Nous retiendrons donc de cette étude *que les altérations les plus importantes siègent au niveau des tissus interstitiel et musculaire.*

— Le *tissu interstitiel* présente une importante surcharge hydrique et une infiltration cellulaire faite de lymphocytes, de macrophages, de mastocytes et de fibroblastes. Ces deux derniers types de cellules ont un rôle

prépondérant dans la synthèse des mucopolysaccharides qui favorisent la rétention hypdrique. Pour Haddad, cette synthèse serait sous la dépendance d'un facteur orbitaire, le L.S.F. ou « Local Sulfating Factor ».

— Le *tissu musculaire* strié est seul altéré et, pour Hugonnier et Magnard, il faut insister sur trois types de lésions histologiques :

- dégénérescence musculaire avec vacuolisation et granulation dans le sarcoplasme;
- aspect dégénératif de type granulo-graisseux avec nappes inflammatoires lympho-histiocytaires;
- hypertrophie du tissu conjonctif d'apparence cicatricielle, associée à une altération de la taille des fibres musculaires qui apparaissent de longueur inégale.

Toutes les altérations histologiques des tissus étudiés dans ce chapitre anatomo-pathologique sont réunies par un facteur commun : la mise en jeu précoce d'importants processus conjonctifs. Ceci explique que, en l'absence de traitement, l'évolution peut se faire vers la fixation, dans une gangue scléreuse définitive, de formations dont la mobilité est indispensable. Et l'on conçoit les difficiles problèmes thérapeutiques posés par ces formes exceptionnelles.

Ce sont ces problèmes que nous allons maintenant aborder dans le cadre du traitement des exophtalmies endocriniennes.

TRAITEMENT

L'étude clinique a montré la gravité des complications encourues par le globe oculaire. De sorte que l'on comprendra mieux l'importance de l'étude thérapeutique, si l'on tient compte de deux faits :

— d'une part, les lésions de la cornée et du nerf optique sont une porte ouverte à la cécité;

— de l'autre, les altérations des muscles oculomoteurs peuvent entraîner une importante gêne fonctionnelle.

Le traitement des exophtalmies endocriniennes, bien qu'encore chargé d'incertitudes, a bénéficié du perfectionnement progressif des moyens de lutte en rapport ave c une meilleure connaissance des facteurs pathogéniques.

Notre étude portera donc sur :

— les bases,
— les moyens
— et les indications thérapeutiques.

BASES THERAPEUTIQUES

Elles reposent sur les données pathogéniques, certes encore mal élucidées, qui tentent d'expliquer les mécanismes complexes de la genèse des exophtalmies endocriniennes, qui font de cette affection a retentissement local, orbitaire, une maladie générale par les désordres endocrinologiques qui la caractérisent.

Rappelons donc brièvement :

• le rôle du système diencéphalo-hypophysaire qui s'exercerait par l'intermédiaire d'une substance exophtalmiante, l'E.P.S.; mais ce facteur ne fait pas l'unanimité;

• la part grandissante prise par les facteurs auto-immunitaires dont le L.A.T.S. est actuellement le seul représentant reconnu.

Si bien que nous serons conduit à :

— lutter contre l'affection en cause;
— freiner l'hyper-activité diencéphalo-hypophysaire;
— limiter la production d'auto-anticorps;
— agir au niveau de l'orbite;
— traiter les séquelles musculaires.

MOYENS THERAPEUTIQUES

Traitement de l'affection en cause

Nous n'entrerons pas dans le détail du traitement de toutes les causes d'exophtalmies endocriniennes car c'est là le fait de l'endocrinologie, mais nous rappellerons quelques notions élémentaires concernant la maladie de Basedow. En effet, dans ce cas plus que dans tout autre, le retour à la normale peut, sur le plan oculaire, apporter quelques perturbations, et la plus grande prudence doit être la règle dans la réduction de la thyrotoxicose (Leprat). Trois moyens thérapeutiques permettent le retour à l'euthyroïdie :

— les médications antithyroïdiennes,
— la thyroïdectomie,
— l'iode radioactif.

I. *Les médications antithyroïdiennes*

1° La première utilisée fut l'iode sous forme de solution de Lugol (X à XXX gouttes par jour, réparties en quatre prises). En fait, cette thérapeutique n'est pratiquement plus utilisée que comme préparation à l'intervention chirurgicale et en cas d'intolérance aux antithyroïdiens de synthèse. Il faut cependant savoir que seule l'iodothérapie semble incapable d'aggraver l'exophtalmie (Decourt).

2° Les antithyroïdiens de syntèse. — Les seuls utilisables sont ceux qui font partie du groupe des thiocarbamides et, parmi ceux-ci, nous avons retenu le carbimazole [1], produit utilisé dans le Service du Professeur Boulard.

Les incidents sont rares, notons cependant la possibilité d'intolérance digestive, de leucopénie qui, dans deux cas (obs. n^{os} 19 et 25), a entraîné l'interruption de la thérapeutique, d'où la surveillance mensuelle de la numération-formule.

Pour éviter l'augmentation de l'exophtalmie, Cl. Laroche préconise l'association précoce de petites doses d'extraits thyroïdiens ou de thyroxine et, ce, d'autant plus que la maladie de Basedow est de type diencéphalique, avec prépondérance du tremblement, des troubles neuro-psychiques et des troubles oculaires sur les symptômes d'ordre métabolique.

Une telle thérapeutique, longtemps et prudemment poursuivie, ne s'accompagne pas d'aggravation de l'état oculaire, bien que, dans certaines de nos observations, apparaissent quelques poussées exophtalmiques en fin de traitement. *Mais c'est là une manifestation fréquemment rencontrée en fin de traitement* (P^{r} Boulard). Aranow, en 1967, plaide, lui aussi, en faveur d'une thérapeutique

(1) Néomercazole.

antithyroïdienne au long cours chez les basedowiens exophtalmes.

II. *La thyroïdectomie*

Elle fut pendant longtemps la thérapeutique classique des hyperthyroïdies. *Mais aujourd'hui ses indications se sont sensiblement réduites depuis l'avènement des méthodes modernes de chimiothérapie* (Sendrail et coll.). Cependant, elle reste indiquée, après une bonne préparation iodée et sédative (Laroche), dans les hyperthyroïdies ayant résisté aux antithyroïdiens de synthèse chez le malade jeune et à l'iode radioactif chez le malade âgé. Classiquement, c'est une thyroïdectomie subtotale qui est réalisée, mais les conceptions pathogéniques modernes ont conduit à la mise en œuvre de thyroïdectomies totales. Aussi Catz et ses collaborateurs la préconisent-ils, suivie d'un traitement à l'iode radioactif, veillant ainsi à éliminer toute trace d'activité thyroïdienne pour éviter l'apparition du L.A.T.S. Müller et ses collaborateurs, en 1967, rapportent quatre cas de bons résultats obtenus dans le traitement de l'exophtalmie maligne d'origine thyroïdienne, chez qui les traitements médicamenteux n'avaient donné aucun résultat. Par contre, Werner (1967) observe l 'apparition d'exophtalmies malignes œdémateuses dans les suites de cinq thyroïdectomies totales.

III. *L'iode radioactif*

Ce traitement semble beaucoup moins dangereux que la thyroïdectomie car la destruction du tissu thyroïdien est très progressive et incomplète. Les avantages de cette méthode sont son innocuité (Koutras, en 1965, associant iode radioactif et thyroxine, n'observe pas de poussée exophtalmique), son efficacité à long terme, l'absence de réactions dues à la réponse diencéphalo-hypophysaire, son efficacité sur l'hyperplasie et même

sur l'exophtalmie, car il semble que l'iode radioactif aille se fixer dans la région hypothalamique, d'où un effet thérapeutique central, qui va d'ailleurs faire l'objet de notre prochain chapitre.

Freination de l'activité centrale

Elle peut être obtenue par trois types de moyens : médicaux, chirurgicaux et physiques.

I. *Moyens médicaux*

1) *Les hormones thyroïdiennes.*

Leur utilisation est destinée à bloquer la sécrétion de T.S.H. Mais un obstacle à son utilisation est la résistance habituelle au freinage des maladies de Basedow communes et des exophtalmies isolées, prouvée par le test de Werner (Decourt). Parce que dépourvue d'effets métaboliques, la D. thyroxine [1] a fait naître de grands espoirs. Les recherches de Vail (1961) et celles plus récentes de Klein et Horster (1968), cités par Kuchle, semblent les confirmer. Le Débétrol a été utilisé dans nos observations (n^{os} 2 et 11), mais le recul n'est pas suffisant pour juger de son efficacité. On peut également utiliser la tri-iodothyronine et les extraits thyroïdiens. Pour Linquette, l'efficacité de ces thérapeutiques est très modeste, aussi n'ont-elles de chances d'être efficaces que lorsqu'elles sont appliquées à des manifestations oculaires survenant en fin de traitement chirurgical, isotopique ou chimique.

2) *Les hormones génitales.*

Lederer, en 1948, a démontré que les œstrogènes exerçaient vis-à-vis de la fonction thyroïdienne une

(1) Débétrol.

double action contradictoire : augmentation de l'utilisation périphérique de la thyroxine et freination de la stimuline hypophyso-thyréotrope. Leurs indications majeures sont les exophtalmies basedowiennes apparues après castration ou à la ménopause. Il faut les utiliser à fortes doses, sous forme d'injection retard ou de produits de synthèse *per os*. Les hormones génitales donnent d'excellents résultats dans les thyréoses compensatrices ou basedowiennes de la période préménopausique ou de la ménopause; mais leur efficacité est beaucoup plus discutable dans les manifestations oculaires de la maladie de Basedow confirmée.

3) *La corticothérapie.*

Préconisée dès 1956 par Decourt, elle est couramment utilisée dans le traitement de l'exophtalmie œdémateuse. Son mode d'action est triple :

— freination globale du système diencéphalo-hypophysaire;
— activité anti-inflammatoire locale, orbitaire;
— facteur immuno-dépresseur à fortes doses.

On peut utiliser l'A.C.T.H., mais les corticoïdes de synthèse (deltacortisone, dexaméthasone) sont plus volontiers employés.

Werner, en 1966, met l'accent sur la nécessité de fortes doses d'emblée, jusqu'à 120 et même 140 milligrammes par jour de prednisone en cas d'exophtalmie maligne avec altérations musculaires et du nerf optique. Il introduit la notion de seuil à dépasser pour obtenir des résultats satisfaisants. Ce seuil semble fonction de l'ancienneté de l'affection et sujet à des variations individuelles. Il réduit lentement le traitement et le poursuit longtemps à faibles doses. En 1968, Day et Carrol confirment ces résultats (fortes doses, notion de seuil). Mais le maintien prolongé de faibles doses, nécessaire

pour assurer un retour définitif à une vision normale, peut induire des complications diverses qui rendent mieux compte de l'utilité des injections locales, rétrobulbaires, de corticoïdes.

Par contre, LINQUETTE, en 1963, avec des doses il est vrai beaucoup plus modérées (40 à 50 mg), n'avait obtenu aucune amélioration sur la neuropathie oculaire, confirmant la notion de seuil thérapeutique émise par WERNER.

On doit la réserver aux formes sévères car elle peut rendre de réels services; là où avait été envisagée une hypophysectomie ou mischotomie, on a même pu renoncer à ces interventions (DECOURT).

4) *Les autres médications.*

Elles constituent des thérapeutiques d'appoint et ne sauraient être employées seules. Elles sont représentées par :

— les sédatifs;
— les freinateurs diencéphalo-hypophysaires;
— les antisérotonines.

• *Les sédatifs.*

Rappelons l'importance du repos physique, mais surtout moral, associé aux neurosédatifs généraux, en particulier les barbituriques à fortes doses. La réserpine et ses dérivés ont une action sédative sur le diencéphale et surtout sur les structures mésodiencéphaliques. On commence par des doses faibles (1/4 mg/jour), puis on augmente progressivement jusqu'à 1,5 à 2 milligrammes par vingt-quatre heures.

• *Les freinateurs hypophysaires de synthèse.*

Nous n'en avons utilisé qu'un : la paraoxypropiophénone [1], préconisée en 1949 par PERRAULT et

(1) Frénantol.

Vignalou. Il a depuis été utilisé avec succès par Decourt, Degenes et ses collaborateurs, Boulard qui, en 1967, rappelle la place de choix occupée par le Frénantol parmi les freinateurs hypophysaires et, en particulier, son rôle rééquilibrant majeur dans les syndromes de l'axe hypophyso-thyroïdien.

Ce produit a l'avantage d'être maniable, non toxique, et nous l'avons employé, dans la majorité des cas, associé au traitement antithyroïdien.

• *Les antisérotonines.*

Leur utilisation a été préconisée en 1963 par Linquette et ses collaborateurs. Le produit le plus couramment employé est un dérivé de l'acide diméthyllysergique [1]. Son action s'exerce au niveau du diencéphale, très riche en sérotonine au cours des hyperthyroïdies, et au niveau de la cavité orbitaire, où la sérotonine se comporte comme un intermédiaire pro-inflammatoire. Le Désernil est utilisé à la dose de 1,4 à 5,6 milligrammes par jour, soit un à quatre comprimés. Quatre de nos malades (obs. n^{os} 5, 7, 9, 23) ont utilisé ce produit; deux d'entre eux (obs. n^{os} 5 et 9) ont présenté des troubles digestifs divers.

Tels sont les moyens médicaux destinés à freiner l'activité diencéphalo-hypophysaire, le plus souvent efficaces, ils sont parfois insuffisants et on peut être conduit à une action plus radicale vis-à-vis de l'hypophyse.

II. *Les moyens chirurgicaux*

L'hypophysectomie ou la mischotomie entraînent une insuffisance hypophysaire résiduelle, globale ou partielle, dont les conséquences sont moins redoutables que lors de la première tentative d'électrocautérisation de l'hypophyse par Perry et MacCullagh en 1937.

(1) Désernil.

1° La destruction chirurgicale de l'hypophyse peut se faire par électrocoagulation au travers du diaphragme de la selle turcique, selon la technique de MacCullag et Perry, soit par hypophysectomie, c'est la technique d'Albeaux Fernet (1955). En 1964, avec neuf ans de recul, cet auteur montre qu'il s'agit d'un procédé héroïque, qui permet de passer une phase dramatique, et dont il ne faut pas exagérer le risque lointain. En 1965, Becker et Furth rapportent neuf cas d'hypophysectomie totale. L'un d'entre eux a présenté, deux ans et demi plus tard, une exophtalmie maligne de l'œil opposé à celui qui avait nécessité l'hypophysectomie.

2° *La mischotomie.* — C'est la section de la tige pituitaire avec interposition d'un diaphragme de polyéthylène destiné à empêcher le rétablissement de la circulation porte hypophysaire (Perry et MacCullagh). Cette intervention est moins traumatisante et a un caractère physiopathologique moins définitif. Elle donne des résultats oculaires comparables à ceux de la cautérisation hypophysaire ou de l'hypophysectomie.

En 1961, Linquette et ses collaborateurs rapportent un cas de section de la tige pituitaire, au cours d'une exophtalmie œdémateuse très grave. Les suites de l'intervention furent très satisfaisants, le traitement hormonal substitutif bien toléré.

III. *Les moyens physiques*

Moins traumatisants que les techniques chirurgicales. Les thérapeutiques sont de deux ordres : radiothérapie hypophysaire ou irradiation intrasellaire directe.

1) *La radiothérapie hypophysaire.*

La dose totale préconisée est de 4 000 à 6 000 R répartis en quatre champs englobant le fond orbitaire (Paufique, Papillon, Guinet).

Bricaire et Leprat, dans une communication récente (1970), préconisent la technique de Beierwaltes qui utilise des champs larges en série de 5 000 à 6 000 R, *réalisant une véritable radiothérapie externe diencéphalo-hypophyso-orbitaire.* Graeber (1966) met l'accent sur l'intérêt d'une bonne irradiation orbitaire.

Dans deux cas, Linquette n'a pas obtenu de résultats tangibles. Les effets les plus favorables concernent surtout les exophtalmies récentes où l'œdème, encore labile, n'a pas fait place à un tissu scléro-lipomateux irréductible (Decourt).

Les incidents radiothérapiques sont rares, en particulier la cataracte est exceptionnellement signalée; mais il convient de prendre certaines précautions, en particulier n'entreprendre ce traitement que sous corticothérapie et tarsorraphie. Il est vraisemblable que la radiothérapie n'altère pas les cellules hypophysaires, et qu'ainsi le déséquilibre hormonal soit moins à redouter que dans les techniques chirurgicales. Par contre, plus traumatisantes sont les irradiations intrasellaires directes ou hypophysectomies isotopiques.

2) *L'irradiation intrasellaire directe.*

Il est difficile de juger de l'efficacité d'une technique encore peu utilisée. Elle consiste à implanter au sein de la selle turcique, par voie transphénoïdale, un corps radioactif (Or 198 ou Ytrium 90) qui détruit l'hypophyse par son rayonnement.

En 1962, Talarach et ses collaborateurs rapportent huit observations où la destruction stéréotaxique de l'hypophyse fut réalisée au cours d'exophtalmies œdémateuses. Les résultats furent différents, selon l'isotope employé. L'ytrium 90 donne une véritable destruction hypophysaire, alors que l'or radioactif semble se comporter comme une simple radiothérapie interstitielle.

Mais, dans tous les cas, les résultats immédiats ont toujours été satisfaisants : régression de l'œdème rétro-oculaire, disparition de l'ophtalmoplégie quand elle existait, récupération de l'acuité visuelle dans deux cas qui comportaient une névrite optique.

En 1967, Klotz publie un nouveau cas d'exophtalmie œdémateuse traitée par l'or 198 intrahypophysaire : devant l'inefficacité de la radiothérapie et d'une intervention décompressive, la mise en œuvre d'un traitement par l'or radioactif intrahypophysaire permet une évolution favorable.

Tels sont les moyens visant à freiner l'activité diencéphalo-hypophysaire. Nous savons les lourds sacrifices qu'imposent l'hypophysectomie neurochirurgicale, la mischotomie et l'implantation d'ytrium radioactif. Aussi, ces thérapeutiques ne doivent-elles demeurer que des méthodes d'exception réservées aux échecs des thérapeutiques médicamenteuses.

Les traitements immuno-dépresseurs

L'apparition de ces thérapeutiques en ophtalmologie est très récente et due aux auteurs américains V. G. Wong et E. Hersh (1965). Leur utilisation apparaît logique puisqu'on tend de plus en plus à faire de l'exophtalmie endocrinienne une maladie auto-immune. Mireille Bonnet, dans une récente mise au point, passe en revue les moyens mis à notre disposition. Ce sont des agents non dépourvus de danger, difficilement maniables, et dont l'utilisation ne saurait se concevoir en dehors d'un milieu hospitalier.

Trois groupes de susbtances sont à notre disposition :

I. *Les corticostéroïdes*

Werner a, le premier, en 1966, préconisé l'utilisation à dose initiale massive (120 à 140 mg/jour) de la prednisone, et son maintien pendant toute la phase évolutive de l'affection. Il obtient des résultats favorables, tant sur le plan clinique qu'immunologique, puisque le taux du L.A.T.S. s'abaisse considérablement. Mais on conçoit à quels effets secondaires expose une corticothérapie aussi massive, si bien qu'elle ne doit s'appliquer qu'à des exophtalmies graves, progressives, dans le but de passer le cap des manifestations œdémateuses aiguës.

II. *Les agents cytotoxiques*

Ils occupent la première place parmi les agents immuno-dépresseurs.

On distingue : les agents alkylants et les antimétabolites.

• *Les agents alkylants :* ce sont des dérivés de la moutarde à l'azote, dont les plus utilisés sont le chlorambucil [1] et le cyclophosphamide [2]. Le premier de ces produits a l'avantage de s'administrer *per os*, alors que le second est administré par voie intraveineuse, à la dose de 100 mg par jour en perfusion lente sous surveillance hématologique très stricte. Sa maniabilité est faible et les accidents fréquents. *Une expérience récente* (1969) de ce produit nous est fournie par Simonin et ses collaborateurs qui traitent cinq cas d'exophtalmies malignes par le cyclophosphamide, à la dose de 100 mg par jour jusqu'à une dose totale variant de 3 à 6 g, associé aux corticoïdes. Les résultats obtenus furent très favorables puisque, dans un cas, on assista à une régression spectaculaire de tous

(1) Chloraminophène. (2) Endoxan.

les phénomènes inflammatoires et, dans trois cas, on nota une amélioration importante.

Par contre, dans le dernier, l'échec fut attribué par les auteurs à une trop grande timidité thérapeutique. Il s'agit, certes, de résultats partiels, mais on conçoit les espoirs qu'ils font naître devant les insuffisances des thérapeutiques proposées jusque-là.

• *Les antimétaboliques :* ce sont les antipurines, les antipyrimidiques, les antifoliques. Ces derniers sont les utilisés en ophtalmologie au cours des uvéites, en particulier le méthotrexate qu'ont particulièrement étudié Wong et ses collaborateurs, Lazar et ses collaborateurs.

III. *Les sérums antilymphocytes*

Ils sont en fait les seuls immuno-dépresseurs, puisque s'attaquant spécifiquement aux lymphocytes, lieu de production électif des facteurs immunologiques.

Leurs avantages sont nombreux, mais ils présentent certains inconvénients. Les avantages sont l'efficacité, et il faut savoir que leur action est plus marquée que celle des cytotoxiques. La chute du taux des lymphocytes provoque une diminution de la synthèse des anticorps circulants et des anticorps cellulaires. Leur activité augmente par l'adjonction d'un autre immuno-dépresseur (corticoïdes par exemple). Enfin, ils sont peu toxiques et, si le taux des lymphocytes chute, celui des autres lignées est généralement respecté. Si bien que leurs principaux inconvénients résident dans la difficulté de tester leur activité, qui serait très variable d'un sérum à l'autre, dans le danger tératogène, qui ne peut être formellement exclu, et surtout le risque carcinogène, qui est réalité depuis les observations de Penn en 1968 qui signale des cas de tumeurs malignes (lymphome, réticulosarcomes, tumeurs rénales et cérébrales) chez des

transplantés rénaux soumis aux immuno-dépresseurs depuis plusieurs années. Nous rapprocherons de ces thérapeutiques les tentatives faites par Baschieri et ses collaborateurs qui ont utilisé un sérum anti-T.S.H. d'origine bovine dans le traitement d'une maladie de Basedow. Mais les résultats sont difficiles à interpréter et, bien que ces sérums anti-T.S.H. ne soient pas nécessairement anti-E.P.S., ils ouvrent peut-être une voie pleine d'avenir dans le traitement des exophtalmies endocriniennes.

Traitements locaux

Ainsi, les moyens mis à notre disposition sont nombreux, prouvant l'absence d'efficacité absolue de chacun d'eux. Sur le plan local, on se trouve, de même, confronté avec une grande diversité de méthodes. Notre étude portera sur trois types de moyens : médicaux, chirurgicaux et radiothérapique.

I. *Les moyens médicaux à action locale*

Nous pouvons agir dans deux directions : d'une part, lutter contre le facteur inflammatoire et œdémateux, de l'autre, limiter la rétraction palpébrale.

1° *Lutte contre le facteur inflammatoire et œdémateux.* — Nous rappellerons ici le rôle des corticoïdes pour mentionner les essais d'injection rétrobulbaire d'hydrocortisone. Préconisées au début par Albeaux, Fernet et Deribeux, par Guinet et Paufique, qui obtiennent un succès passager, ces injections sont pratiquement abandonnées par tous les auteurs (Decourt). Cependant, Garber, en 1966, recommande l'injection d'acétate de méthylprednisolone en sous-conjonctivale. Il en est de même des injections rétrobulbaires de hyalurodinase. En effet, les premiers résultats d'Aterman

(cité par Larcebeau) sur des exophtalmies expérimentales, avaient fait naître de grands espoirs. Mais les dernières publications (Decourt, 1964; Chirls et Greenfield, 1968) montrent qu'elles ne sont pas utilisées.

Les moyens locaux que nous venons d'envisager ne doivent pas laisser dans l'ombre d'autres moyens généraux de lutte contre cet œdème inflammatoire. Ce sont : le régime déchloruré, les médications diurétiques (acétazolamide), qui n'ont en fait que la valeur d'une thérapeutique d'appoint. D'autres médications anti-inflammatoires (Tanderil) pourront être utilisées en association avec les corticoïdes.

2° *Limiter la rétraction palpébrale.* — Depuis Lee, en 1962, l'intérêt pour la guanéthidine [1] a pris une importance croissante. Cette substance exerce son action non seulement par voie générale (Briacaire et Joly, Linquette et coll.), mais aussi par voie locale, en collyre à 10 pour cent (Crombie, Bowden et coll., Cant et coll., Millar). La guanéthidine est un sympathicolytique électif qui agit en inhibant, soit la formation, soit la libération des catécholamines.

Utilisé par voie générale à fortes doses (80 mg/jour) par Bricaire et Joly, elle a une action efficace sur la rétraction de la paupière supérieure, qui souvent disparaît pour être remplacée par un ptosis. Par contre, elle reste sans effet sur l'exophtalmie.

L'utilisation locale de collyres à la guanéthidine semble avoir donné de bons résultats. Bowden et Cant, en 1969, montrent l'efficacité de collyres à 10 et 5 pour cent sur la rétraction, mais Cant observe que le médicament est inefficace pour réduire l'exophtalmie ou l'ophtalmoplégie.

---

(1) Isméline.

Millar, en 1968, obtient des résultats moins favorables chez deux des dix malades étudiés. Crombie, 1968, voit l'état palpébral de trois sur quatre de ces malades amélioré, mais n'obtient pas d'effet sur l'exophtalmie.

En conclusion : la guanéthidine est efficace sur la rétraction palpébrale quel que soit son dosage; mais les effets néfastes secondaires (irritation, larmoiement) sont plus importants dans les solutions à 10 pour cent.

— Cette substance n'a aucun effet sur l'exophtalmie.

II. *Les moyens chirurgicaux*

1) *La tarsorraphie.*

C'est une mesure purement palliative destinée à protéger la cornée des irritations mécaniques et de l'infection. Elle est surtout indiquée en cas d'ulcère cornéen. Elle comporte une difficulté opératoire particulière puisque les paupières sont éversées par la poussée du globe oculaire et surtout gonflées d'œdème. Il faut qu'elle soit cependant solide, ce qui implique la nécessité de points multiples, serrés, prenant largement les tarses. On doit respecter un espace libre permettant de vérifier l'état du globe sous-jacent et, en particulier, l'état cornéen. Les avis différent quant au moment favorable à une telle intervention. Pour Mann, une tarsorraphie doit être effectuée le plus tôt possible. Linquette préconise sa mise en œuvre dès les premiers signes d'ulcération cornéenne, d'où la surveillance attentive de la cornée. Enfin, Vail propose de reculer la tarsorraphie le plus possible, pendant la phase progressive de l'exophtalmie, jusqu'au moment où les paupières seront moins œdématiées et moins fragiles. L'ouverture de la tarsorraphie interne doit être prudente, progressive et tenir compte de l'état et de la sensibilité cornéenne.

Parmi nos observations, on note deux tarsorraphies

(obs. nos 24 et 25) effectuées pour ulcérations cornéennes chez deux malades présentant une exophtalmie maligne progressive. Dans les deux cas, la guérison des ulcérations a conduit à la levée de la tarsorraphie.

2) *La décompression orbitaire.*

La trépanation décompressive de l'orbite est une précieuse ressource lorsque la vision est sérieusement menacée par la compression du nerf optique. On doit les premières décompressions à Kronlein qui utilise la voie temporale, à Dollinger dont la voie transmalaire est délabrante et inesthétique, à Naffziger qui résèque le toit de l'orbite après avoir pratiqué un volet frontal.

Progressivement, les différents auteurs ont effondré toutes les parois de l'orbite en vue : d'assurer l'efficacité de la décompression, de limiter le danger d'infection et de respecter le facteur esthétique.

Si bien que trois voies, répondant à ces définitions, retiendront notre attention. Ce sont : la voie temporale, la voie frontale et la voie transantrale.

• *La voie temporale.* — C'est la voie d'abord la plus utilisée. En France, la méthode qui prévalut depuis sa description en 1942 est celle de Welti et Offret. L'incision cutanée esthétique est disimulée par la racine des cheveux. Elle réalise une décompression très efficace de l'orbite dont on résèque largement la paroi externe et supérieure en respectant le rebord orbitaire externe malaire. En cas d'œdème de la papille, il serait même possibe,, en utilisant cette voie d'abord, de libérer le nerf optique dans son canal. Cette technique, employée par Linquette et ses collaborateurs pour une de leurs malades, a donné de très bons résultats. En 1965, Chilaris et Tapia, sur dix-neuf cas, obtiennent quatorze résultats excellents sur le plan oculaire. Long, en 1966, sur qua-

rante-quatre malades, note une aggravation dans deux cas, l'absence d'amélioration dans quatre cas; par contre, les trente-huit autres ont tiré un grand bénéfice de l'intervention.

Chenault Long considère la technique de décompression latérale comme une méthode « sûre et assez efficace ».

• *La voie frontale.* — C'est l'orbitotomie supérieure modifiée par Naffziger. Elle a pour inconvénients majeurs son caractère intracrânien, le danger sinusien, le caractère inesthétique de la cicatrice. Mais certains de ses avantages peuvent la faire pratiquer dans certains cas : possibilité d'opérer les deux côtés dans la même séance, décompression possible du canal optique (Irger et coll. en 1964, Freedman en 1967, en rapportent trois cas).

• *La voie transantrale.* — La décompression orbitaire ethmoïdo-transantrale a été décrite pour la première fois par Hirsch en 1950 (cité dans Larcebeau), puis reprise par Ogura et Walsh en 1962 (cités par Stell). Sa technique est simple : après avoir réséqué la majeure partie de la paroi antérieure de l'antre, ces auteurs réalisent l'ethmoïdectomie, puis libèrent le plancher osseux de l'orbite en prenant bien soin de protéger le nerf orbitaire inférieur. Pour Stell, cette intervention ne présente pas plus de dangers que les autres trépanations décompressives et elle est, de plus, efficace, simple et sûre.

Walsh, en 1967, rapporte le cas d'une malade de trente-neuf ans qui présente une exophtalmie bilatérale après échec de deux tentatives de décompression, la technique décrite ci-dessus est suivie d'un résultat spectaculaire. Ogura, dans une étude récente (1968) aboutit aux mêmes conclusions. Mais, quel que soit le type d'in-

tervention choisi, se pose celui de l'indication. Tous les auteurs sont unanimes pour considérer les altérations cornéennes, musculaires et du nerf optique comme des indications formelles de la décompression si une thérapeutique médicale ou radiothérapique n'a pas apporté l'amélioration escomptée. La décompression orbitaire ne doit cependant pas être trop longtemps retardée car la souffrance motrice et fonctionnelle ne peut être supportée longtemps et la protrusion tend à se fixer avec le temps. En fait, il faut rappeler que ces interventions sont devenues exceptionnelles depuis l'emploi de la corticothérapie, des irradiations et des interventions sur l'hypophyse.

3) *L'aspiration à l'aiguille.*

C'est une technique mise au point par Haddad en 1968 chez un sujet présentant une exophtalmie maligne progressive. A l'aide d'une seringue montée avec une aiguille introduite dans l'espace sous-conjonctival puis rétro-bulbaire, l'auteur exerce une aspiration continue de cinq minutes. La soustraction de 1 centimètre cube de liquide permet une régression instantanée du chémosis, rendant possible la tarsorraphie.

III. *La radiothérapie orbitaire*

Nous ne ferons que rappeler les observations de Graeber qui, par irradiation élective de l'orbite, obtient de meilleures résultats que par la radiothérapie hypophyso-orbitaire. D'autre part, signalons que O. Schultz et ses collaborateurs traitent la forme aiguë grave de l'exophtalmie maligne par des irradiations (4 000 à 5 000 R) de l'orbite. Ce traitement arrête la progression, mais n'aboutit pas à une amélioration rapide ou au retour à la normale.

Traitement des séquelles musculaires

Diplopie et rétraction de la paupière supérieure peuvent, par la gêne fonctionnelle qu'elles conditionnent, imposer une intervention chirurgicale qui portera, soit sur les muscles oculo-moteurs, soit sur le releveur de la paupière supérieure.

I. *Traitement chirurgical de la diplopie*

Les études histologiques et électromyographiques ont montré que les muscles oculo-moteurs n'étaient pas le siège d'une paralysie, mais qu'ils étaient altérés dans leur structure. De sorte qu'une diplopie verticale sera davantage le fait d'une sclérose avec rétraction du droit inférieur que d'une parésie du droit supérieur. De même, fibrose et rétraction du droit interne expliquent l'ésotropie.

Quand doit-on intervenir ? Pour Hugonnier, il ne faut pas opérer tant que le processus causal est en évolution, car de nouveaux changements sont susceptibles de se produire. Si bien que l'intervention n'aura lieu que lorsque la déviation sera stabilisée depuis au moins six mois et que le processus endocrinien sera éteint de façon quasi certaine. Cependant, pour Long, il ne faut pas attendre une stabilisation complète, sous peine de prolonger davantage une inutile incapacité. On refusera l'intervention si, malgré une forte déviation, la diplopie n'est pas gênante. On dit alors que la diplopie est psychologiquement acceptée (Hugonnier). De même, si l'équilibre est rétabli par les prismes, l'intervention sera contre-indiquée. Le procédé chirurgical le plus utilisé est le recul du muscle contracturé. L'importance du recul n'est habituellement pas inférieure à 4 millimètres (Long). On peut l'associer à un affaiblissement du muscle anta-

goniste homolatéral pour éviter les hyperactions secondaires et réduire les déviations importantes. *Les résultats sont toujours satisfaisants* (Long, Linquette).

II. *Traitement chirurgical de la rétraction de la paupière supérieure*

C'est à Henderson (1965) que l'on doit un procédé chirurgical original de la rétraction de la paupière supérieure, qui peut persister longtemps après le retour à la normale du trouble endocrinien. Les indications sont fournies par le caractère inesthétique d'une rétraction asymétrique et par la prévention du danger cornéen. La technique opératoire est simple et consiste à libérer les deux faisceaux (strié et lisse) du releveur de leur insertion sur le tarse supérieur. L'auteur rapporte les résultats favorables obtenus après un recul de six ans chez trente sujets. Aucun n'a présenté de surcorrection post-opératoire ou de blépharoptosis.

Freedman, en 1967, publie le cas d'une femme de soixante-huit ans qui présente une diplopie verticale et une exophtalmie gauche progressant rapidement avec rétraction de la paupière supérieure gauche. Une ténotomie libre du droit inférieur apporte une amélioration importante de la diplopie; une opération de Henderson sur la paupière supérieure gauche donne un bon résultat esthétique et entraîne la disparition de la kératite par exposition.

INDICATIONS THERAPEUTIQUES

La majeure partie des exophtalmies endocriniennes s'observent chez des patients hyperthyroïdiens au cours ou au décours du traitement. C'est dire l'utilité d'un traitement prophylactique, que nous allons tout d'abord préciser.

A. Traitement prophylactique

Il est fonction du type d'exophtalmie endocrinienne.

1) *Dans les formes strictement diencéphalo-hypophysaires de la maladie de Basedow*

Lorsque n'existe aucun symptôme d'hyperthyroxine, aucune autre thérapeutique antithyroïdienne que l'iode minéral ne doit être employée. On associera cependant la réserpine à fortes doses aux freinateurs diencéphalo-hypophysaires. Si l'exophtalmie prend d'emblée un caractère œdémateux, deltacortisone et méthysergide représentent les thérapeutiques symptomatiques de choix.

2) *Dans les maladies de Basedow avec symptomatologie oculaire prédominante*

L'expérience a montré que le traitement de l'hyperthyroïdie, surtout si celle-ci disparaît rapidement, amène fréquemment une augmentation légère de la protrusion et parfois le déclenchement d'une exophtalmie maligne progressive. C'est dire qu'il faut renoncer à la chirurgie et aux fortes doses d'iode radioactif. Aussi s'adressera-t-on aux antithyroïdiens de synthèse à posologie réduite et, pour suivre la règle dictée par Decourt, il faudra associer extraits thyroïdiens ou thyroxine et freinateurs neuro-hypophysaires.

3) *Dans la forme commune de maladie de Basedow*

La conduite est différente selon le type de traitement adopté.

1° Si une indication chirurgicale a été portée, par exemple dans les formes cardiaques prédominantes, la préparation très soigneuse sera confiée à l'iode minéral

et l'intervention doit être précédée et suivie de l'administration d'hormone thyroïdienne.

2° Si l'on utilise les antithyroïdiens de synthèse ou l'iode radioactif, il est de règle de donner en même temps hormone thyroïdienne et freinateurs neuro-hypophysaires.

4) *En cas d'hypothyroïdie*

Il faudra compenser celle-ci par une thérapeutique substitutive par les hormones thyroïdiennes.

Ainsi le traitement préventif des complications oculaires de la maladie de Basedow repose sur un maniement prudent des antithyroïdiens associés à l'hormone ou aux extraits thyroïdiens et aux freinateurs neuro-hypophysaires.

B. Traitement curatif

Les indications thérapeutiques varient selon la forme d'exophtalmie et selon le stade évolutif. Aussi les envisagerons-nous au cours des exophtalmies communes simples, des exophtalmies œdémateuses malignes, des séquelles ophtalmoplégiques. Au cours de cette étude, nous rapporterons les résultats obtenus dans nos observations.

I. *Devant une exophtalmie commune simple*

1° Les règles thérapeutiques diffèrent peu de celles que nous avons donné dans l'étude du traitement préventif. Ainsi, dans le cours de nos vingt-cinq observations, la conduite thérapeutique a été la suivante :

— Médication antithyroïdienne par le carbimazole, dont on ajuste la posologie en fonction de la thyrotoxicose et en diminuant les doses le plus rapidement possible pour éviter une aggravation de l'exophtalmie.

Le lugol est administré en cas d'intolérance digestive ou sanguine au carbimazole.

— Hormonothérapie par la thyroxine, la D. thyroxine ou les extraits thyroïdiens systématiquement associée.

— Freination diencéphalo-hypophysaire réalisée par la para-oxypropiophénone, la réserpine, le méthysergide et le centralgol, barbiturique non hypnotique, qui agit directement sur les structures diencéphalo-hypothalamique. Ces médications sont utilisées séparément ou en association.

— Les neurosédatifs les plus utilisés sont les barbituriques et les anxiolytiques, tels que le diazopam (1) ou le chlordiazepoxide (2).

Les résultats obtenus par le traitement médical peuvent être appréciés à la lumière de onze observations, pour lesquelles nous possédons un recul suffisant de l'ordre de quatorze à trente-deux mois :

Dans cinq cas, l'exophtalmie a progressivement diminué, elle a même disparu totalement dans trois cas : observation n° 4, après vingt-six mois de traitement; observation n° 18, après quatorze mois de traitement; observation n° 14, après vingt-trois mois de traitement, mais il convient de noter dans ce cas une légère poussée exophtalmique en fin de traitement. Dans les deux autres cas, l'exophtalmie a certes diminué, mais n'a pas totalement disparu : observation n° 16, après vingt-cinq mois de traitement; observation n° 13, après dix-neuf mois de traitement.

Dans six cas, l'exophtalmie est restée stationnaire ou a légèrement augmenté. Elle est a prédominance unilatérale dans trois cas : observations n^{os} 7 et 9, où le

(1) Valium. (2) Librium.

traitement n'est cependant appliqué que depuis quinze et quatorze mois, et observation n° 15, où, malgré un recul de trente-deux mois, l'exophtalmie reste prépondérante à droite. Dans trois autres cas, elle demeure bilatérale : observations n^{os} 2 et 5, après vingt-neuf mois de traitement; observation n° 19, après dix-sept mois.

En conclusion, sur onze malades traités par les moyens médicaux, on ne note que trois échecs (obs. n^{os} 2, 5 et 15) car, dans les trois autres observations, on peut penser que la prolongation de la thérapeutique au delà des quatorze à dix-sept mois déjà écoulés apportera l'amélioration espérée. Tel est donc le devenir des exophtalmies endocriniennes traitées par les moyens médicaux. Qu'advient-il des exophtalmies au décours de traitements par l'iode radioactif ?

2° *Deux de nos malades* (obs. n^{os} 17 et 23) *ont bénéficié d'une cure thérapeutique par l'iode radioactif :*

— Dans le premier cas, après trente-quatre mois et sous couvert d'extraits thyroïdiens et de para-oxypropiophénone, l'exophtalmie a complètement disparu.

— Par contre, dans l'observation n° 23, deux ans après l'application d'iode radioactif, l'hypothyréose est bien compensée par les extraits thyroïdiens, mais la para-oxypropiophénone et le méthysergide associés n'ont pas tout à fait réduit l'exophtalmie (OD 23 mm, OG 21 mm à l'ex. de H.), mais celle-ci n'est accompagnée d'aucun trouble fonctionnel et n'a aucune tendance évolutive.

Au total, dans ces deux cas, évolution favorable; il n'en est pas de même pour l'exophtalmie d'un de nos malades qui a subi une thyroïdectomie sub-totale.

3° Ce patient (obs. n° 21) a gardé une exophtalmie résiduelle bilatérale après sept mois de traitement par les freinateurs diencéphalo-hypophysaires (frénantal, amobarbital et désernil) associés à l'hormonothérapie thyroïdienne substitutive.

4° Le dernier de nos malades (obs. n° 20) est un acromégale par adénome antéhypophysaire qui a subi une hypophysectomie il y a deux ans. Actuellement se développe une exophtalmie bilatérale associée à une discrète insuffisance hypophysaire. Quatre mois de traitement par les extraits thyroïdiens et les freinateurs hypophysaires ont assuré la stabilité de l'exophtalmie. Mais ce traitement est encore bien trop bref pour en tirer des conclusions définitives.

Ainsi les résultats thérapeutiques obtenus montrent l'intérêt des traitements prolongés. Et c'est après deux à trois années difficiles que l'on assiste peu à peu à l'amélioration de l'état oculaire. Par contre, des exophtalmies œdémateuses malignes demandent bien souvent une thérapeutique d'urgence, et toute temporisation risque de mettre en jeu la trophicité du globe oculaire.

II. *Devant une exophtalmie maligne œdémateuse*

Il convient de retenir, avec Linquette, les grandes lignes thérapeutiques suivantes :

1) *Sur le plan général :*

— Sédatifs diencéphaliques tels que réserpine (1 à 2 mg/24 h) associée au méthysergide à doses progressives jusqu'à 5 ou 6 mg par vingt-quatre heures.

— Médication anti-inflammatoire par la deltacortisone (40 mg/24 h et même 40 mg), puis posologie dégressive.

— Éventuellement, réduction prudente de l'hyperthyroïde par les antithyroïdiens de synthèse sous couvert d'extraits thyroïdiens.

2) *Sur le plan local :*

— Surveillance attentive de la cornée et, devant la moindre atteinte de sa sensibilité ou de sa trophicité,

savoir faire une tarsorraphie d'urgence. En général, grâce à ces mesures thérapeutiques, le processus évolutif des exophtalmies œdémateuses est stabilisé.. C'est le cas de notre observation n° 25 : elle est traitée par delta-cortisone (60 mg/jour), paraoxypropiophénone, gardénal et carbimazole à dose modérée associés aux extraits thyroïdiens. Localement, deux tarsorraphies sont effectuées. Après huit jours de traitement, amélioration locale et générale qui conduit, quatre mois après, à la libération totale des tarsorraphies et à l'arrêt de la corticothérapie. Huit mois après, malgré la freination hypophysaire et le lugol, une exophtalmie à prédominance droite (23 mm) persiste.

Tel est ce cas qui a favorablement évolué sous l'effet du traitement médical; mais il n'en est pas toujours ainsi et il faut parfois recourir à la radiothérapie hypophysaire. L'observation n° 24 en est l'illustration : un homme jeune (vingt-neuf ans), monophtalme, présente brutalement, sans facteur déclenchant décelable, une exophtalmie œdémateuse maligne. Malgré un traitement médical analogue au précédent, l'exophtalmie augmente progressivement et nécessite une tarsorraphie faite en urgence par le Professeur Bec. Le malade reçoit de plus la thérapeutique médicale suivantes : solupred (60 mg/j), indocid (4 c/j), désernyl-gardénal (6 cg), carbimazole à doses prudentes (2 comp./j) associé à 2 cg d'extraits thyroïdiens. A ce traitement est associée une cure radiothérapique de la région diencéphalo-hypophysaire de 4 800 R répartis en vingt-quatre séances. L'évolution a été favorable et, après quinze mois de traitement, persiste une légère exophtalmie (22 mm), mais sans caractère œdémateux.

Enfin, en cas de danger sensoriel immédiat, baisse importante de l'acuité visuelle ou altérations du champ visuel par lésions du nerf optique, on peut être conduit

à la décompression orbitaire. Le recours aux interventions hypophysaires (mischotomie ou implantation intrasellaire d'isotopes radioactifs) ne sera nécessaire que si l'état oculaire reste gravement menacé malgré les thérapeutiques précédentes.

III. *Devant des séquelles musculaires*

Après six mois de stabilisation de l'exophtalmie, des interventions oculomotrices pourront être réalisées pour réduire une diplopie ou une rétraction de la paupière supérieure.

Retenons, au terme de cette étude thérapeutique, que, même dans le cas des exophtalmies malignes, le pronostic lointain est dans l'ensemble assez satisfaisant. Après une phase difficile de deux à trois années, on assiste à une amélioration progressive de la situation. Il est cependant malaisé de dire à quel procédé thérapeutique revient le mérite. Mais, si la mise en œuvre du traitement a été suffisamment précoce, on ne voit plus les évolutions catastrophiques d'antan qui aboutissaient à la perte de la vue par la compression des nerfs optiques, par la nécrose ou l'infection des globes oculaires, et pouvaient même conduire à la mort (Decourt).

OBSERVATIONS

Observation n° 1

M. D... André, 43 ans. Manutentionnaire.

ANTECEDENTS personnels : en 1948, à la suite d'un trauma affectif, apparition d'une poussée de psoriasis généralisé montrant déjà un terrain favorable.

MALADIE ACTUELLE débute en mai 1970 par « conjonctivite bilatérale »; mais le malade signale déjà : légère saillie des globes oculaires et gêne aux mouvements du cou. Traité alors pour « allergie ». En août 1970 consulte au Service d'ophtalmologie de la Grave.

L'examen ophtalmologique montre : exophtalmie axile, réductible, bilatérale, à prédominance D 24 mm, moins prononcée à G 21 mm à l'ex. de H (1). Œdème palpébral prédominant à la paupière supérieure qui est rétractée. Signe de Von Graefe présent. Hyperhémie conjonctivale palpébrale et bulbaire. L'ensemble de ces signes contribuant à donner au malade l'aspect classique de « regard tragique ». A.V. 10/10 O.D.G. T.O. normal au doigt. F.O. normal O.D.G. Motricité non altérée.

Devant ce tableau évoluant dans un contexte de nervosisme et d'instabilité neuro-végétative, le P[r] DEODATI, suspectant une exophtalmie endocrinienne, **fait hospitaliser le malade chez le P[r] BOULARD** (département Endocrinologie).

I. Examen clinique.

1) Thyroïdien : B.T. (2) 16. Goitre vasculaire. R.A. (3) 220 ms.

2) Examen général : appareil cardio-vasculaire, important éréthisme avec pouls à 100. Bilan général normal par ailleurs; pas de myxœdème prétibial. **Il s'agit donc d'un tableau de goitre basedowien avec syndrome de thyréotoxicose et exophtalmie à tendance œdémateuse.**

II. Bilan biologique.

H. (4) normal. G. 0,95 g/l. U. 0,64 g/l. Chol. (5) 1,60 g/l. Lip. (6) 4,20 g/l, soit un abaissement typique d'un syndrome hyperthyroïdien. Electrophorèse normale. Bilan thyroïdien : épreuve de fixation de l'iode radioactif, fixation rapide (43 p. cent première heure), angle de fuite très prononcé. Radio-iodémie protéique très élevée (3,8 p. cent). M.B.

(1) Exophtalmomètre de Hertel.
(2) Barème de toxicité. (3) Réflexe achiléen.
(4) Hémogramme. (5) Cholestérol. (6) Lipides.

+ 32 p. cent. Scintigraphie, existence d'une hyperplasie du parenchyme thyroïdien. Soit un tableau hyperfonctionnel.

III. Traitement.

Cortancyl 10 cg. Paraoxypropiophénone 1 g/j. Carbimazole extraits thyroïdiens 2 cg/j. Quitte le Service le 28 août.

EVOLUTION. Revu après deux mois de traitement. Examen ophtalmologique : exophtalmie persistante O.D.G., O.D. 23 mm, O.G. 21 mm. Perte du caractère œdémateux de l'exophtalmie; disparition de l'hyperhémie conjonctivale. Bilan thyroïdien : B.T. 8,5. Goitre vasculaire. R.A. 380 ms très amélioré.

Observation n° 2

M^lle B... Hélène, 22 ans. Secrétaire.

ANTECEDENTS. R.A.S.

MALADIE ACTUELLE débute en 1958 à la puberté par l'apparition d'un goitre isolé, bien toléré jusqu'en 1967. En janvier 1968, à la suite d'un traumatisme affectif, apparition d'une exophtalmie bilatérale qui détermine l'hospitalisation dans le Service du P^r BOULARD.

I. Examen clinique.

1) **Ophtalmologique.** Exophtalmie importante O.D. 21 mm, O.G. 23 mm L (7) s'accompagnant d'une rétraction de la paupière supérieure et d'un signe de Von Graefe positif.

2) **Thyroïdien.** B.T. 11,5. Goitre hypervascularisé. R.A. 240 ms. **Légère infiltration myxœdémateuse de la région prétibiale.**

3) **Cardio-vasculaire.** Pouls à 120. Discret souffle systolique.

4) **Général.** R.A.S.

II. Bilan biologique.

H. normal. G. 0,94 g/l. U. 0,30 g/l. Chol. 2 g/l. Lip. 4,80/l. Electrophorèse normale. Bilan thyroïdien : Syndrome hypermétabolique important. Radio-iodémie protéique élevée, 2,04 p. cent. Scintigraphie : hyperplasie thyroïdienne avec lobe gauche qui fixe mieux l'iode radioactif. Il s'agit donc d'une maladie de Basedow **à forme d'hyperstimulinisme** avec une exophtalmie assez importante et un goitre typique.

III. Traitement.

Carbimazole 6 comp/j. Extraits thyroïdiens 2 cg/j. Frénantol 6 c/j. Centragol 3 c/j. Avlocardyl 2 c/j.

EVOLUTION. Revue en consultation régulièrement tous les six mois. L'évolution favorable sur le plan thyroïdien se maintient, alors que l'**exophtalmie persiste** à un niveau relativement élevé, d'où la diminution du carbimazole (1 c/j). En bref, la persistance de l'exophtalmie, le volume du goitre traduisent la nette **prédominance diencéphalique** de l'affection.

Revue en consultation en mars 1970, après vingt-deux mois de trai-

(7) Règle de Luedde.

tement. Sur le plan ophtalmologique : A.V. O.D.G. 10/10 avec — 4 dioptries. O.D.G. motricité non altérée. C.V. normal. S.A., F.O. et T.O. normaux. **Exophtalmie persistante** O.D.G. 21 ex. de H, **mais disparition de la rétraction palpébrale supérieure et du signe de Von Graefe.**

EN RESUME. Exophtalmie bilatérale ayant régressé en cours de traitement en même temps que la malade devenait euthyroïdienne, mais augmentant après vingt-neuf mois de traitement (situation fréquente en fin de traitement).

Observation n° 3

M^me^ V... Monique, 23 ans. Secrétaire médicale.

ANTECEDENTS. Mère et sœur sont basedowiennes.

MALADIE ACTUELLE. L'affection débute après un traumatisme affectif.

Entre le 31 mars 1970 dans le Service du P^r^ BOULARD pour bilan de maladie de Basedow.

I. Examen clinique.

1) **Ophtalmologique.** Exophtalmie bilatérale modérée (21 mm O.D.G.) accompagnée d'une légère rétraction de la paupière supérieure, d'un tremblement à la fermeture incomplète des paupières et de rareté du clignement. A.V. 10/10 O.D.G. S.A. et F.O. normaux. T.O. normal au doigt, motricité normale. 2) **Thyroïdien.** B.T. 12. Goitre vasculaire de volume modéré. R.A. 220 ms. 3) **Général.** Pouls à 144. Auscultation cardiaque normale.

II. Bilan biologique.

H. normal. G. 1,05 g/l. U. 0,20 g/l. Chol. 2 g/l. Lip. 4,5 g. Epreuve de fixation à l'iode radioactif montre hyperfonctionnement thyroïdien; radio-iodémie protéique à 0,59 p. cent. Scintigraphie : hyperplasie diffuse du corps thyroïdien. M.B. + 56 p. cent. Epreuves immunologiques : anticorps antithyroïdiens et antithyréoglobuline non retrouvés.

III. En conclusion.

Basedow typique avec exophtalmie vraie.

IV. Traitement.

Carbimazole 6 comp. Extraits thyroïdiens 0,02 g. Centralgol 2 comp. Ablocardyl 1 1/2 comp.

EVOLUTION. Revue le 16 septembre 1970 après six mois de traitement.

Apparition d'un nouveau facteur traumatisant : grossesse qui entraîne l'arrêt de tout traitement depuis trois semaines.

1) Sur le plan ophtalmologique, augmentation de l'exophtalmie (23 mm O.D.G.). Rétraction de la paupière supérieure. Signe de Stellwag; signe de Rosenbach. L'examen ophtalmologique est par ailleurs normal. 2) Sur le plan thyroïdien, rebond de toxicité en rapport avec l'interruption du traitement. 3) Sur le plan thérapeutique, Lugol fort XV gouttes trois fois par jour.

EN RESUME. Maladie de Basedow avec ophtalmologie modérée s'exagérant à l'arrêt de la thérapeutique en raison de l'apparition d'une grossesse.

Observation n° 4

M^me^ B... Marie-Louise, 38 ans. Sans profession.

ANTECEDENTS. Une sœur basedowienne (obs. n° 17).

MALADIE ACTUELLE. Deux facteurs déclenchants : la maladie de Basedow de sa sœur et une ovarite survenant sur ovaire unique (traumatisme psycho-affectif positif). **Hospitalisée en octobre 1966.**

I. Examen clinique.

1) **Ophtalmologique.** Exophtalmie modérée (21 mm O.D.G. ex. H.), palpébro-rétractile, motricité normale. 2) **Thyroïdien.** B.T. 5. Goitre peu volumineux non vasculaire. R.A. 280 ms. 3) **Général.** Normal.

II. Bilan biologique.

H. normal. U. 0,38 g/l. Gly. 0.85 g/l. Chol. 2,5 g/l. Lip. 5,2 g/l. Epreuve de fixation à l'iode 131, fixation à maximum élevé précocement atteint, radio-iodémie protéique à la limite de la normale. Scintigraphie : hyperplasie diffuse, modérée et homogène du corps thyroïde. M.B. + 5 p. cent.

III. Conclusion.

Exophtalmie modérée avec goitre basedowien non toxique.

IV. Traitement.

Thyroxine 2 gouttes. Paraoxypropiophénone simple 3 comprimés. Centralgol 1 comp. Carbimazole 2 comp.

EVOLUTION. I. Revue en mars 1967 : bilan identique, même traitement. II. Revue en janvier 1968 : **disparition de l'exophtalmie** 18 mm O.D.G. ex. H. **et du goitre.** Traitement : paraoxypropiophénone, Centralgol.

EN RESUME. Après vingt-six mois de traitement **l'exophtalmie a totalement régressé.**

Observation n° 5

M. B... Michel, 18 ans. Etudiant en droit.

HISTOIRE DE LA MALADIE. Débute en 1966, à la suite d'un traumatisme affectif, une maladie de Basedow typique sur les plans clinique et biologique. Traitée par basdène et thyroxine 1/2 mg; l'absence d'amélioration conduit le malade à la consultation du P^r^ BOULARD en novembre 1966.

I. Examen clinique.

1) **Ophtalmologique.** Exophtalmie bilatérale modérée de 23 mm O.D.G. ex. H., rétraction de la paupière supérieure. Signe de Von

Graefe. 2) **Thyroïdien.** B.T. 8. Goitre vasculaire. R.A. 240 ms. 3) **Cardiaque.** Pouls 100, bruits du cœur normaux.

II. En conclusion.

Basedow typique avec exophtalmie vraie palpébro-rétractile.

III. Traitement.

Carbimazole 3 comp. Centralgol 3 comp. Thyroxyne 1/2 mg.

EVOLUTION. 1) Sur le plan ophtalmologique, exophtalmie a régressé (22 O.D.G.), mais persistance du caractère palpébro-rétractile. 2) Sur le plan thyroïdien, B.T. 0. Goitre sans changement. 3) Traitement : Réserpine 1/4 mg. Paraoxypropiophénone simple 4 comp. Thyroxine 1/4 cg. Centralgol 2 comp. demeurent inchangés.

II. En mai 1969.

La reprise de l'activité scolaire et des difficultés familiales entraînent une nouvelle poussée marquée sur le plan ophtalmologique et thyroïdien. 1) Sur le plan ophtalmologique. Des céphalées à la lecture conduisent le malade à la consultation d'ophtalmologie de la Grave. Exophtalmie bilatérale O.D. 25 mm, O.G. 23 mm ex. H. avec œdème palpébral. A.V. 10/10 O.D.G. S.A. et F.O. normaux. Motricité normale. **Insuffisance de convergence dans la vision de près** (signe de Moebius). 2) Sur le plan hytroïdien. B.T. 9. Goitre 41,5 cm de tour de cou avec souffle à l'auscultation. R.A. 280 ms. 3) Traitement. Augmentation du Frénantol 6 comp. Décédé au cours d'un accident de la route.

EN RESUME. Exophtalmie bilatérale augmentant (25 mm) malgré le retour à l'euthyroïdie et restant identique après vingt-neuf mois de traitement, ce qui impose l'augmentation de la thérapeutique freinatrice hypophysaire.

Observation n° 6

M^me^ D... Lucienne, 42 ans. Aide soignante.

ANTECEDENTS personnels : hypertrophie thyroïdienne modérée depuis l'enfance.

MALADIE ACTUELLE. Débute en décembre 1968 à la suite d'un changement de vie sociale (mutation de Lille à Toulouse). En juillet 1969, au cours de vacances passées à Lille, un sévère traumatisme affectif (décès de son mari) entraîne une décompensation de son état thyroïdien, traitée par carbimazole 3 comp./jour. En janvier 1970, le retour à Toulouse entraîne une aggravation de son état qui motive **son hospitalisation.**

I. Examen clinique.

1) **Ophtalmologique.** Exophtalmie palpébro-rétractile bilatérale avec signe de Von Graefe (O.D. 21 mm, O.G. 24 mm ex. H.). Œdème palpébral bilatéral au niveau du bord libre (signe d'Enroth). A.V. O.D. + 1 10/10; O.G. + 1,50 10/10. S.A. normal. F.O. artère cilio-rétinienne à droite. Motricité normale. T.O. normal au doigt. 2) **Thyroïdien.** B.T. 12. Goitre, augmentation diffuse du volume du corps thyroïde

(32 cm) avec nette prédominance du côté droit. R.A. 220 ms. 3) **Général.** Cardio-vasculaire : pouls à 110. T.A. 15-10. Bruits du cœur normaux. E.C.G. rythme sinusal. Examen normal par ailleurs.

II. Bilan biologique.

H. normal. U. 0,36 g/l. Gly. 0,8 g/l. Chol. 1,80. Lip. 6 g. Electrophorèse normale. Epreuve de fixation de l'iode 131, 45 p. cent à la première heure. Radio-iodémie protéique 0,41 p. cent. Scintigraphie : aspect en faveur d'une hyperthyroïdie modérée. M.B. + 43 p. cent. Test de Werner prolongé montre l'inefficacité totale de l'administration de tri-iodothyronine. Recherches immunologiques : anticorps antithyroïdiens négatifs, anticorps antithyroglobulines non décelables.

III. En conclusion.

Goitre basedowien avec exophtalmie vraie palpébro-rétractile.

IV. Traitement.

Carbimazole 6 comp. Extraits thyroïdiens 2 cg. Frénantol simple 3 comp. Réserpine 1/4 mg.

EVOLUTION. Revue le 24 septembre 1970 après six mois de traitement. 1) Apparition de larmoiement, picotement de l'œil droit, diminution de l'exophtalmie (O.D. 21 mm, O.G. 22 mm ex. H.). 2) Sur le plan thyroïdien, persistance de l'amélioration. 3) Traitement identique; la malade quitte Toulouse et regagne le Nord.

EN RESUME. Cette exophtalmie bilatérale sur goitre basedowié diminue après six mois de traitement, mais est alors accompagnée de troubles fonctionnels (picotements...).

Observation n° 7

M^me^ P... Joëlle, 21 ans. Foraine.

ANTECEDENTS. Collatéraux : une cousine traitée pour goitre. Personnels : séjour de sept ans en préventorium pour scoliose, décalcification, calcifications pulmonaires.

HISTOIRE DE LA MALADIE. Débute en 1966 à la suite d'un traumatisme psycho-affectif en rapport avec son mariage; mais le diagnostic de maladie de Basedow n'est porté que deux ans après, en 1968, au décours d'une grossesse. Traitée par propylthiouracile et extraits thyroïdiens, mais traitement très mal supporté. **Hospitalisée le 22 juillet 1969** dans le Service du P^r^ BOULARD pour bilan.

I. Examen clinique.

1) **Ophtalmologique.** Légère exophtalmie (14 O.D.G. L.) associée à rétraction de la paupière supérieure et asynergie oculo-palpébrale. Le clignement est rare. 2) **Thyroïdien.** B.T. 8,5. Goitre diffus vasculaire. R.A. 250 ms. 3) **Général.** Cardio-vasculaire : pouls à 80, auscultation normale. E.C.G. normal. Psychisme très perturbé, en rapport avec les problèmes posés par son mari et son enfant. Normal par ailleurs.

II. Bilan biologique.

H. normal. Gly. 1,32 g/l. U. 0,24 g/l. Chol. 1,77 g/l. Lip. 4,30 g/l. Electrophorèse nomale. Bilan thyroïdien non pratiqué car notion de bilan antérieur permettant de poser diagnostic de maladie de Basedow.

III. Conclusion.

Goitre exophtalmique dans le déterminisme duquel le facteur psycho-affectif est dominant.

IV. Traitement.

Carbimazole 4 comp. Thyroxine 2 cg. Frénatol 4 comp. Centralgol 2 comp. Valium-5 3 comp. Gardénal 1 cg.

EVOLUTION. I. **Examinée en avril 1970 à la consultation** d'ophtalmologie de la Grave pour des troubles fonctionnels.

1) **Examen ophtalmologique.** Larmoiement, photophobie, impression de gêne visuelle. Exophtalmie, augmentation très nette 23 mm O.D., 20 mm O.G. ex. H. A la lampe à fente : hyperhémie conjonctivale. A.V. 9/10 O.D., 10/10 O.G. T.O. normal. F.O. pas d'altération. Motricité normale. C.V. normal. 2) **Examen thyroïdien.** B.T. 3. Goitre vasculaire en légère augmentation. R.A. 280 ms. 3) **Bilan biologique.** Lip. 6,80 g/l. Chol. 2,45 g/l. En résumé, légère augmentation de l'exophtalmie et du goitre en rapport avec les conditions psycho-affectives dans lesquelles vit la malade. 4) **Traitement.** Frénantol 2 comp. Centralgol 2 comp. Carbimazole 3 comp. Méthysergide 3 comp.

II. **En octobre 1970.** Aggravation sur le plan thyroïdien (B.A. 9, soit subtoxique), mais amélioration persistante sur le plan ophtalmologique (exophtalmie O.D. 20 mm, O.G. 14 mm).

EN RESUME. Exophtalmie bilatérale augmentant jusqu'au neuvième mois du traitement et diminuant ensuite progressivement. Mais **persistance d'une exophtalmie unilatérale droite** (20 mm ex. H.) après quinze mois de traitement.

Observation n° 8

B... Zora, 19 ans. Femme de ménage.

HISTOIRE DE LA MALADIE. Débute brutalement en août 1969 en rapport avec le contexte psycho-affectif de cette malade, originaire du Maroc, qui n'a pas pu supporter son isolement. Et, malgré deux mois de traitement, on assiste à une aggravation de l'état général, de l'exophtalmie et du goitre.

Hospitalisée en décembre 1970 dans le Service du P[r] BOULARD.

I. Examen clinique.

1) **Ophtalmologique.** Exophtalmie modérée O.D. 16 mm, O.G. 14 mm L., avec légère rétraction de la paupière supérieure, mais sans asynergie oculo-palpébrale. Léger œdème palpébral. Rareté du clignement. A.V. 10/10 O.D.G. Motricité normale. F.O et C.V sont normaux. 2) **Thyroïdien.** B.T. 11,5. Goitre vasculaire diffus prédominant à droite. R.A. 220 ms. 3) **Général.** Cardio-vasculaire : pouls à 130, T.A. 11-5,

souffle systolique fonctionnel à l'auscultation. Digestif : diarrhée fréquente. Hypophyso-ovarien : irrégularité des règles depuis le début de l'affection thyroïdienne.

II. Bilan biologique.

H. normal. U. 0,25 g/l. Gly. 1,10 g/l. Chol. total 2,5 g/l. Lip. 4,15 g/l. Epreuve de fixation à l'iode 131 typique d'hypermétabolisme iodé. Radio-iodémie protéique très élevée : 5,96 p. cent. Scintigraphie : goitre diffus. Test de Werner montre l'absence d'efficacité du freinage par la trithyrone. M.B. + 63 p. cent. Epreuves immunologiques : anticorps antithyroïdiens négatifs.

III. En conclusion.

Syndrome de thyrotoxicose à prédominance thyroïdienne avec légère tendance exophtalmique.

IV. Traitement.

Carbimazole 4 comp. Extraits thyroïdiens 2 cg. Avlocardyl 1/2 comprimé trois fois par jour. Gardénal 4 cg.

EVOLUTION. 1) **Après trois mois de traitement.** Augmentation de l'exophtalmie O.D.G. 17 mm L. Bilan thyroïdien identique. Conduite à tenir : thyroïdectomie après préparation au Lugol XXX gouttes trois fois par jour.

2) **Revue un mois après thyroïdectomie.** Régression spectaculaire de l'exophtalmie 13 mm O.D.G. L. Disparition de toute toxicité thyroïdienne. Traitement : 1/4 mg de réserpine le soir.

3) **Revue cinq mois après thyroïdectomie. Réapparition de l'exophtalmie à prédominance gauche** O.D. 20 mm, O.G. 21 mm ex. H., sans caractère palpébro-rétractile, sans tendance œdémateuse. Pas de signe de toxicité thyroïdienne. Traitement : thyroxine 2 gouttes par jour, réserpine 1/4 mg le soir.

EN RESUME. Exophtalmie bilatérale modérée **régressant de façon spectaculaire après thyroïdectomie,** mais réapparaissant cinq mois après sans caractère œdémateux et palpébro-rétractile.

Observation n° 9

M^lle^ T... Nicole, 16 ans. Etudiante.

ANTECEDENTS héréditaires, le père aurait présenté, à l'âge de vingt-cinq ans, un goitre exophtalmique.

MALADIE ACTUELLE. En juillet 1968, le médecin de famille découvre goitre et exophtalmie bilatérale et adresse la patiente à la consultation du P^r^ BOULARD. Sous traitement (Frénantol, Centralgol, Avlocardyl), l'affection semble évoluer favorablement quand, en juin 1969, apparaît une aggravation de l'exophtalmie.

Hospitalisée le 7 juin 1969 dans le Service du P^r^ BOULARD.

I. Examen clinique.

1) **Ophtalmologique.** Réalisé à la consultation d'ophtalmologie de la Grave où on note : S.F., photophobie, larmoiement. Exophtalmie

bilatérale 24 mm O.D., 26 mm O.G. ex. H., avec œdème palpébral important, la paupière inférieure est légèrement soufflée. Rétraction marquée de la paupière supérieure et asynergie oculo-palpébrale. Il n'y a pas de tremblement à la semi-occlusion. A.V. O.D. — 1 10/10, O.G. — 1,25 10/10 faible. Hyperhémie conjonctivale, mais pas de chémosis. T.O. normal. F.O. et C.V. normaux. Motricité normale.

2) **Thyroïdien.** B.T. 13. Goitre diffus, homogène, de volume variable, augmentant avec les règles, vasculaire. R.A. 240 ms.

3) **Général.** Cardio-vasculaire : pouls 110, T.A. 11-6, souffle systolique au foyer aortique, rythme sinusal, E.C.G. normal. Neurologique : réflexes rotuliens légèrement diminués. Génital : aménorrhée depuis plus de deux mois; normal par ailleurs.

II. Examen biologique.

H. normal. Gly. 0,98 g/l. U. 0,24 g/l. Chol. 1,70 g/l. Lip. 5 g/l, donc abaissés. Epreuve de fixation de l'iode 131 : syndrome hyperfonctionnel typique avec fixation précoce. Radio-iodémie protéique très supérieure à la normale (1,4 p. cent). Scintigraphie : hyperplasie du parenchyme thyroïdien. M.B. + 34 p. cent. Recherches immunologiques : anticorps antithyroglobuline non décelables; anticorps antithyroïdiens négatifs; **L.A.T.S. en cours de dosage.**

III. En conclusion.

Basedow typique à prédominance diencéphalo-hypophysaire.

IV. Traitement.

Frénantol 6 comp. Centralgol 2 comp. Thyroxine 2 gouttes. Carbimazole 1 1/2 comp.

EVOLUTION. 1) **Revue en décembre 1969** après cinq mois de traitement. L'exophtalmie stationnaire à droite (24 mm) a régressé à gauche (20 mm) en perdant son caractère œdémateux. Disparition de tout signe de toxicité thyroïdienne. Diminution du volume du goitre (34 cm). Sur le plan thérapeutique, essai de méthysergide 1 1/2 comp. Centralgol 2 comp. Carbimazole 3 1/2 comp. Thyroxine 2 gouttes.

2) **Revue en octobre 1970,** soit après quatorze mois de traitement. Exophtalmie stationnaire (O.D. 24 mm, O.G. 21 mm) sans caractère œdémateux. Sur le plan thyroïdien, amélioration persistante. Sur le plan thérapeutique, méthysergide mal toléré, qui le fait supprimer; carbimazole diminué, 1 comp./jour; thyroxine remplace D. thyroxine 2 comp./jour.

EN RESUME. Malgré le retour à l'euthyroïdie, l'exophtalmie est stationnaire à droite (24 mm), mais en régression à gauche (21 mm) après quatorze mois de traitement.

Observation n° 10

M. L... Raymond, 19 ans. Etudiant.

MALADIE ACTUELLE. Débute en 1966 sans traumatisme affectif décelable et traitée successivement par antithyroïdiens de synthèse et extraits thyroïdiens.

Hospitalisé en avril 1970 dans le Service du Pr BOULARD pour un tableau très évocateur de maladie de Basedow (nervosisme, amaigrissement, exophtalmie).

I. Examen clinique.

1) **Ophtalmologique.** Exophtalmie bilatérale 20 O.D.G. ex. H. Rétraction de la paupière supérieure. Tremblement à la semi-occlusion palpébrale. A.V. 10/10 O.D.G. S.A. et T.O. normaux. Motricité non altérée. F.O. et C.V. normaux.

2) **Thyroïdien** B.T. 10,5. Goitre diffus hypervasculaire. R.A. 240 ms.

3) **Général.** Cardio-vasculaire : pouls 84; T.A. 13-7; auscultation cardiaque normale. Neurologique : réflexes vifs, hyperesthésie cutanée; normal par ailleurs.

II. Bilan biologique.

H. normal. U. 0,48 g/l. Gly. 0,92 g/l, Chol. total 1.15. Lip. 4,8 g/l. Electrophorèse : augmentation des alpha 2 globulines. Recherches immunologiques : anticorps antithyroïdiens négatifs; anticorps antithyroglobuline non décelables.

III. En conclusion.

Goitre exophtalmique avec signes d'hyperstimulimie.

IV. Traitement.

Gardénal 6 cg. Frénantol 3 comp. Extrait thyroïdien 2 cg. Binoctal 1 comp. Carbimazole 4 comp. Avlocardyl 1 1/2 comp.

EVOLUTION. Revu après deux mois de traitement. Augmentation bilatérale, mais asymétrique de l'exophtalmie O.D. 24 mm, O.G. 21 mm ex. H. Disparition de l'état subtoxique. Goitre légèrement vasculaire. R.A. 280 ms.

EN RESUME. Basedow avec freination thyroïdienne excessive qui entraîne une sécrétion hypophysaire exagérée. Sur le plan thérapeutique, diminution du carbimazole 3 comp.; paraoxypropiophénone 3 comp.; gardénal 2 cg; extraits thyroïdiens 2 cg.

Observation n° 11

L... Madeleine, 50 ans. Sans profession.

ANTECEDENTS personnels : notion de goitre antérieur au moment de la puberté, traité par Lugol. Un fils présente, après traumatisme affectif, un goitre exophtalmique.

MALADIE ACTUELLE. Débute brutalement, sans cause déclenchante, en octobre 1969, par l'apparition simultanée (en deux jours) d'un goitre et d'une exophtalmie. Malgré le traitement institué, l'exophtalmie augmente, la malade est de plus en plus angoissée, irritable, asthénique.

Hospitalisée le 26 janvier 1970 dans le Service du Pr BOULARD.

I. Examen clinique.

1) **Ophtalmologique.** Exophtalmie importante bilatérale O.D. 22 mm, O.G. 23 mm ex. H. Troubles fonctionnels à type de gêne mal définie,

de photophobie. Elle est palpébrorétractile et s'accompagne d'une asynergie oculo-palpébrale. Œdème palpébral intermittent. A.V. 10/10 O.D.G. avec 90° + 0,5. S.A. normal. Motricité normale. F.O. excavation physiologique O.D.G.

2) **Thyroïdien.** B.T. 12. Goitre prédominant à droite, vasculaire. R.A. 240 ms.

3) **Général.** Cardio-vasculaire : pouls à 112; T.A. 13-7; bruits du cœur normaux. **Œdème blanc modéré prenant le godet au niveau de la face antérieure du tibia.** Neurologie, réflexes vifs; normal par ailleurs.

II. Bilan biologique.

H. normal. U. 0,36 g/l. Gly. 1,06 g/l. Chol. 1,90 g/l. Lip. 5,5 g/l. Epreuve de fixation à l'iode 131 : courbe de type nettement hypermétabolique. La radio-iodémie protéique est à 0 p. cent (la malade a pris du Basdène). Scintigraphie : hyperplasie diffuse symétrique. M.B. + 35 p. cent. Recherches immunologiques : anticorps antithyroglobulines non décelables.

III. Conclusion.

Maladie de Basedow à prédominance thyroïdienne, mais où le facteur diencéphalique intervient certainement, si l'on en juge par l'importance de l'exophtalmie et son caractère œdémateux intermittent.

IV. Traitement.

Carbimazole 3 comp./j. Frénantal 3 comp./j. Centralgol 2 comp./j. Extrait thyroïdien 2 cg/j.

EVOLUTION. I Revue en avril 1970 après deux mois de traitement. Tendance à l'augmentation de l'exophtalmie O.D. 23 mm, O.G. 25 mm ex. H. Amélioration du syndrome de thyrotoxicose. B.T. 2. Goitre stationnaire. R.A. 300 ms. Même traitement.

II. **Revue en octobre 1970,** soit après sept mois de traitement. Exagération des signes fonctionnels (larmoiement +++, photophobie ++). Légère augmentation de l'exophtalmie à D. (24 mm), stationnaire à G. (25 mm). Au F.O. léger œdème du pôle postérieur. B.T. 0,5. Goitre vasculaire légèrement diminué. R.A. 280 ms. **Léger œdème des membres inférieurs.**

EN CONCLUSION. Bon contrôle de la toxicité, mais l'augmentation de l'exophtalmie fait remplacer l'extrait thyroïdien par la D. thyroxine, jugée moins exophtalmiante.

Observation n° 12

M^lle^ G... Claudette, 21 ans. Sans profession.

ANTECEDENTS. R.A.S.

MALADIE ACTUELLE. Débute il y a trois ans à la suite de pro-Réserpine 1/4 mg le soir.

EVOLUTION. 1) **En janvier 1970,** après quatorze mois de traitement. L'exophtalmie a diminuée : 13 mm O.D., 12 O.G. L. Sur le plan thyroïdien : B.T. 3,5. Goitre stationnaire. R.R. 280 ms. Sur le plan

général : apparition d'un **léger myxœdème prétibial.** Même traitement.

2) **En octobre 1970,** après vingt-trois mois de traitement. Légère augmentation de l'exophtalmie (14 mm O.D.G.), comme il arrive souvent en fin de traitement. Sur le plan thyroïdien : B.T. 4,50. Goitre très diminué. R.A. 320 ms. Sur le plan thérapeutique : carbimazole 1 1/2 cp par jour, trithyrone 2 comp./j, avlocardyl 1/4 comp. matin et soir. blèmes familiaux, caractérisée par amaigrissement, tachycardie, apparition d'un goitre. L'exophtalmie apparaît ensuite au cours de traitements successifs assez mal suivis par la malade.

Hospitalisée en novembre 1969 dans le Service du Pr BOULARD pour bilan thyroïdien.

I. Examen clinique.

1) **Ophtalmologique.** Exophtalmie nette, bilatérale. O.D. 19 mm, O.G. 18 mm L. Légère rétraction de la paupière supérieure.

2) **Thyroïdien.** B.T. 7,5. Goitre diffus avec prédominance du lobe droit. R.A. 280 ms.

3) **Général.** Cardio-vasculaire : pouls à 88; T.A. 15-8. Normal par ailleurs.

II. Bilan biologique.

H. normal. Gly. 1,02 g/l. U. 0,36 g/l. Chol. 2,20 g/l. Lip. 5,5 g/l. Epreuve de fixation de l'iode 131 : hyperfixation précoce. Radio-iodémie protéique à 2,1 p. cent. Test de Werner : la freination n'est pas modifiée par la trithyrone.

III. Conclusion. Maladie de Basedow typique.

IV. Traitement. Frénantol à 0,50 trois fois par jour. Carbimazole 6 cp/j. Extraits thyroïdiens 2 cg/j. Gardénal 2 cg/j.

EVOLUTION. 1) **Revue le 26 mars 1970,** soit après trois mois de traitement. Légère diminution de l'exophtalmie. O.D. 17 mm, O.G. 16 mm L. Sur le plan thyroïdien, B.T. 5,5. Goitre vasculaire. R.A. 260 ms. Sur le plan thérapeutique, pour limiter le goitre, on diminue le carbimazole 4 comp./jour et l'on augmente les extraits thyroïdiens 3 cg et le Frénantol 4 comp./jour.

2) **Revue le 1er octobre 1970,** soit après neuf mois de traitement. Exophtalmie stationnaire. Aggravation du tableau clinique par augmentation de la thyrotoxicose, B.T. 14. Goitre vasculaire. R.A. 200 ms.

EN RESUME. Maladie de Basedow avec exophtalmie inchangée après sept mois de traitement.

Observation n° 13

Mlle G... Maryse, 17 ans. Employée.

MALADIE ACTUELLE. Débute en novembre 1969 à la suite d'un traumatisme psycho-affectif provoqué par le changement de condition de vie de cette jeune fille, qui quitte l'école pour l'usine.

Hospitalisée le 21 janvier 1969 dans le Service du Pr BOULARD.

I. Examen clinique.

1) **Ophtalmologique.** Exophtalmie bilatérale palpébrorétractile. O.D. 18 mm, O.G. 19 mm L. Tendance œdémateuse (signe d'Enroth). Asynergie oculo-palpébrale. Tremblement à la fermeture incomplète. Rareté du clignement.

2) **Thyroïdien.** B.T. 13. Goitre vasculaire. R.A. 220 ms.

3) **Général.** Cardio-vasculaire : pouls à 130; T.A. 14-7. E.C.G. : tachycardie sinusale. Auscultation : souffle systolique au foyer aortique. Génital : aménorrhée depuis le début de l'affection. Neurologique : réflexes vifs. Normal par ailleurs.

II. Bilan biologique.

H. normal. Gly. 1,06 g/l. U. 0,44 g/l. Chol. 1,70 g/l, Lip. 5 g/l. Epreuve de fixation de l'iode 131 : fixation accrue à la première heure (33 p. cent). Radio-iodémie protéique élevée. M.B. + 3,5 p. cent. Test de Werner négatif.

III. Conclusion.

Tableau mixte associant des signes suprahypophysaires (exophtalmie plus marquée à droite à tendance œdémateuse) et un corps thyroïde très gros et vasculaire.

IV. Traitement.

Carbimazole 6 comp./j. Frénantol 4 comp./j. Extraits thyroïdiens 2 cg. Avlocardyl 2 comp./j.

EVOLUTION. 1) **Revue en mai 1969** après trois de traitement. Disparition des signes de thyrotoxicose. Augmentation du goitre et de l'exophtalmie : 21 à D., 18 à G. L. L'exophtalmie garde ses caractères pathologiques; si bien que, sur le plan thérapeutique, on diminue carbimazole 4 comp./j, on augmente paraoxypropiophénone 6 comp./j, on remplace avlocardyl par réserpine 1/4 mg.

II. **Revue en octobre 1970,** après dix-neuf mois de traitement. Disparition de tout signe de thyrotoxicose. Signes oculaires très améliorés. Exophtalmie O.D. 15, O.G. 16 L. Léger signe d'Enroth, **mais disparition de la rétraction de la paupière supérieure.** Sur le plan thérapeutique, arrêt des antithyroïdiens et des extraits thyroïdiens, mais on continue la paraoxypropiophénone et la réserpine.

EN RESUME. Exophtalmie persistante mais modérée, O.D. 15 mm, O.G. 16 mm, après quinze mois de traitement et malgré une légère augmentation (21 mm à D., 18 mm à G.) au cours du troisième mois de traitement.

Observation n° 14

M^me^ E... Marie-Rose, 32 ans. Secrétaire.

ANTECEDENTS personnels : dépression au décours de la deuxième grossesse, qui rend compte d'un terrain psychologique particulier.

MALADIE ACTUELLE. Débute en 1963 sans cause déclenchante connue, par la triade exophtalmie, goitre, amaigrissement.

Hospitalisée en décembre 1968 pour bilan de maladie de Basedow.

I. Examen clinique.

1) **Ophtalmologique.** Exophtalmie bilatérale. O.D. 17 mm, O.G. 14 mm L. Rétraction de la paupière supérieure avec asynergie oculo-palpébrale. 2) **Thyroïdien.** B.T. 10. Goitre vasculaire. R.A. 200 ms. 3) **Général.** Cardio-vasculaire : pouls 100; T.A. 14-8; souffle systolique. Digestif : diarrhée. Normal par ailleurs.

II. Bilan biologique.

H. normal. Gly. 1,02 g/l. U. 0,20 g/l. Chol. 1,10 g/l. Lip. 3,4 g/l, soit taux très abaissés. Epreuve de fixation de l'iode 131 : fixation accrue (60 p. cent à la sixième heure). Iodémie protéique élevée 1,31 pour cent. Scintigraphie : goitre homogène avec hyperplasie modérée. M.B. + 55 p. cent.

III. Conclusion. Tableau typique de maladie de Basedow.

IV. Traitement. Carbimazole 6 comp./j. Trithyrone 1 comp. le matin.

EN RESUME. Maladie de Basedow typique qui présente en fin de traitement une légère poussée exophtalmique alors que, jusque-là, l'exophtalmie avait diminué progressivement.

Observation n° 15

M. L... René, 21 ans. Manutentionnaire.

ANTECEDENTS. Collatéraux : un frère basedowien. Personnels : diabète découvert à l'âge de treize ans et traité par régime et insulinothérapie.

MALADIE ACTUELLE. Débute en février 1968 par l'apparition d'un contexte clinique général évoquant une maladie de Basedow et d'une exophtalmie gauche compliquée de kératopathie nécessitant une occlusion transitoire.

Hospitalisé en février 1968 dans le Service du Pr BOULARD.

I. Examen clinique.

1) Sur le plan ophtalmologique : larmoiement, photophobie, en rapport avec ulcérations cornéennes superficielles prenant la fluorescéine. **O.G. est seul exophtalme** (19 mm L.) avec rétraction de la paupière supérieure et signe de Von Graefe. A.V. 10/10 O.D., 8/10 O.G. baisse en rapport avec les altérations cornéennes. S.A. montre une **mydriase** unilatérale **gauche.** Motricité et F.O. sont normaux.

2) Sur le plan thyroïdien : B.T. 11. Goitre vasculaire. Réflexe achiléen difficilement interprétable en raison d'une diminution antérieure du réflexe.

3) Sur le plan général, examen normal.

II. Bilan biologique.

H. normal. Gly. 2,30 g/l. U. 0,39 g/l. Chol. 1,65 g/l. Lip. 4,08 g/l. Epreuve de fixation de l'iode 131 : hyperactivité caractéristique. Scintigraphie : goitre homogène avec hyperplasie diffuse. Recherches immunologiques : anticorps antithyréoglobuline non décelables. **Anticorps antithyroïdiens : hémagglutination passive + au 1/80e.**

III. Conclusion.

Maladie de Basedow typique avec exophtalmie unilatérale gauche.

IV. Traitement.

Carbimazole 6 comp./j. Frénantol à 0,25 6 comp./j. Thyroxine 2 gouttes par jour. Avlocardyl.

EVOLUTION. 1) **Revu en juin 1968** après quatre mois de traitement. Guérison des lésions cornéennes, mais bilatéralisation de l'exoxophtalmie (19 mm O.D.G. L.). Persistance de la rétraction de la paupière supérieur O.D.G. Sur le plan thyroïdien : B.T. 4. Goitre, augmentation sensible. Légère infiltration prétibiale. Sur le plan thérapeutique : diminution du carbimazole 3 comp./jour.

2) **Revu en avril 1970** après vingt-sept mois de traitement. Diminution sensible de l'exophtalmie (15 mm O.D.G. L). Sur le plan thyroïdien : B.T. 4. Goitre non vasculaire et diminué de volume. R.A. 320 ms. Traitement : Frénantol à 0,25 3 comp./j. Réserpine 1/4 mg. Arrêt du carbimazole.

3) **Revu en octobre 1970,** soit après trente-deux mois de traitement.

EN RESUME. Stlabilisation satisfaisante de la maladie de Basedow, mais persistance d'une exophtalmie unilatérale gauche résiduelle (22 mm ex. H.) au niveau de cet œil porteur, au début de la maladie, d'une kératopathie.

Observation n° 16

M^lle^ A... Christiane, 22 ans. Sans profession.

ANTECEDENTS. Mère et sœur sont basedowiennes.

MALADIE ACTUELLE. Débute il y a deux ans par prise pondérale exagérée et **myxœdème prétibial** rouge, chaud, douloureux. Diagnostic de maladie de Basedow (P^r^ BOULARD). **Hospitalisée le 20 février 1968.**

I. Examen clinique.

1) **Ophtalmologique.** Exophtalmie modérée, bilatérale. O.D. 21 mm, O.G. 18 mm L. Léger œdème palpébral. Diplopie intermittente. Pas de palpébrorétraction. 2) **Thyroïdien.** B.T. 13,5. Goitre léger prédominant sur le lobe droit. R.A. 240 ms. 3) **Examen général.** Obésité de type gynoïde. Sur le plan cardio-vasculaire : pouls légèrement accéléré (85); T.A. 12-8; auscultation normale.

II. Bilan biologique.

H. : éosinophilie par oxyurose. U. 0,36. Gly. 0,83. Chol. 2,25. Lip. 5,5. Bilan thyroïdien : courbe de fixation de type hyperfonctionnel. Radioiodémie protéique anormalement élevée (1,90 p. cent). Scintigraphie : hyperplasie prédominante au lobe droit. M.B. + 12 p. cent. Test de Werner : hyperthyroïdie répondant peu à la freination, expliquant le **caractère diencéphalique** de la symptomatologie. Recherches immunologiques : **L.A.T.S. présent à un taux anormalement élevé.**

III. En conclusion.

Exophtalmie bilatérale modérée sans caractère palpébrorétractile

à tendance œdémateuse associé à un myxœdème prétibial survenant dans un contexte de subtoxicité thyroïdienne.

IV. Traitement.

Carbimazole 6 comp. Thyroxine 2 cg. Frénantol 2 comp.

EVOLUTION. Hospitalisée en avril 1970 après vingt-cinq mois de traitement. **Examen ophtalmologique :** la diplopie a disparu. L'exophtalmie est modérée. O.D. 18, O.G. 16 (L.), sans caractère palpébrorétractile. A.V. 10/10 O.D.G. F.O. normal. T.O. et C.V. normaux. Motricité normale. **Examen thyroïdien :** B.T. 11,5. Goitre vasculaire. R.A. 240 ms. **Myxœdème prétibial très important.**

EN RESUME. Maladie de Basedow avec exophtalmie bilatérale modérée et myxœdème prétibial évoluant dans le contexte d'une obésité. Après vingt-cinq mois de traitement, l'exophtalmie a diminué de 5 mm à droite et de 4 mm à gauche.

Observation n° 17

M^me^ O... Elise, 40 ans. Sans profession.

ANTECEDENTS. Une sœur basedowienne (obs. n° 4).

MALADIE ACTUELLE. Débute en 1966 par sensation de gêne à la déglutition qui fait découvrir le goitre par la malade.

Hospitalisée en mai 1966 dans le Service du P^r^ BOULARD pour bilan.

I. Examen clinique.

1) **Ophtalmologique.** Exophtalmie bilatérale modérée, 22 mm O.D.G. ex. H. Rétraction de la paupière supérieure. Signe de Von Graefe. Léger œdème palpébral. Pas de troubles de la motricité. 2) **Thyroïdien.** B.T. 10. Goitre diffus vasculaire légèrement compressif, surtout le soir (dysphagie et dysphonie). R.A. 180 ms. 3) **Général.** Cardio-vasculaire : pouls 140; bruits du cœur normaux. **Myxœdème prétibial typique.**

II. Bilan biologique.

H. normal. Gly. 0,88 g/l. U. 0,45 g/l. Chol. 1,76 g/l. Epreuve de fixation de l'iode 131 : typique d'un hypermétabolisme iodé. Radioiodémie protéique élevée (1,68 p. cent). Scintigraphie : hyperplasie diffuse. M.B. + 27 p. cent.

III. En conclusion.

Exophtalmie dans le cadre d'une maladie de Basedow avec **myxœdème prétibial** survenant sur un terrain psychique particulier.

IV. Traitement.

Carbimazole 3 comp. Réserpine, Spartéine 3 comp. Traitement neurosédatif associé. Puis, en juin 1970, reçoit **iode radioactif à titre thérapeutique.**

EVOLUTION. 1) En février 1967, nouvelle dose d'iode radioactif à titre thérapeutique. Traitement associé : Frénantol 6 comp. Extrait thyroïdien 2 cg.

2) Surveillée régulièrement jusqu'en octobre 1967 où l'on note :

exophtalmie unilatérale O.D. 20 mm, O.G. 18 mm ex. H., de caractère palpébrorétractile. Hypothyréose post-thérapeutique, disparition du goitre, pas de toxicité périphérique. R.A. 400 ms. **Myxœdème prétibial.** Même traitement.

3) En janvier 1970 : **disparition de l'exophtalmie** (O.D. 17 mm, O.G. 15 mm ex. H.), **du myxœdème prétibial.** Hypothyréose bien compensée par les extraits thyroïdiens.

EN RESUME. Maladie de Basedow avec exophtalmie bilatérale modérée et myxœdème prétibial traitée par l'iode radioactif. Trois ans après, l'exophtalmie et le myxœdème ont disparu, l'hypothyréose est bien compensée par les extraits thyroïdiens.

Observation n° 18

M^lle^ L... Marie-Françoise. Lycéenne.

HISTOIRE DE LA MALADIE. Débute en septembre 1968 par l'apparition progressive d'un goitre suivi, début 1969, par l'apparition d'une exophtalmie bilatérale.

Hospitalisée pour bilan thyroïdien en juillet 1969 dans le Service du P^r^ BOULARD.

I. Examen clinique.

1) **Ophtalmologique.** Exophtalmie bilatéral modérée. O.D. 14 mm, O.G. 15 mm (L.), sans caractère palpébrorétractile. Léger œdème du bord libre de la paupière supérieure (signe d'Enroth). 2) **Thyroïdien.** B.T. 13. Goitre diffus vasculaire. R.A. 240 ms. 3) **Général.** Cardio-vasculaire : pouls à 120; T.A. 12-6; bruits du cœur normaux. Génital : retard pubertaire très net. **Myxœdème prétibial bilatéral.** Normal par ailleurs.

II. Bilan biologique.

H. normal. U. 0,26 g/l. Gly. 1,10 g/l. Chol. 1,20 g/l. Lip. 4.20 g/l. Epreuve de fixation à l'iode 131 : maximum précoce du taux de fixation (60 p. cent à la sixième heure). Radio-iodémie protéique très au-dessus de la normale (1,39 p. cent). Scintigraphie : goitre diffus à fixation symétrique et homogène. M.B. + 56 p. cent. Recherches immunologiques : L.A.T.S. non parvenu. **Anticorps antithyroïdien positif au 1/5000^e^** dans la réaction d'hémagglutination passive.

III. Conclusion.

Maladie de Basedow à prédominance diencéphalique.

IV. Traitement.

Carbimazole 3 comp./jour. Centralgol 3 comp./jour. Extraits thyroïdiens 2 gouttes par jour. Gardénal 2 cg.

EVOLUTION. 1) Revue à la consultation en septembre 1969, soit après deux mois de traitement. Régression totale de l'exophtalmie. O.D. 11 mm, O.G. 12 mm (L.). Sur le plan thyroïdien : B.T. 10. Goitre diminué. R.A. inchangé. **Persistance du myxœdème prétibial.** Sur le plan thérapeutique : augmentation du Frénantol (4 comp.).

2) Revue à la consultation en juin 1970 (onze mois de traitement) : Persistance de la régression de l'exophtalmie. Sur le plan thyroïdien : B.T. 3,5, donc disparition de tout signe de toxicose périphérique. Goitre stationnaire. R.A. 280 ms. Sur le plan général : Myxœdème prétibial. Apparition des premières règles.

EN RESUME. Maladie de Basedow à prédominance diencéphalique répondant bien au traitement sur les plans ophtalmologiques et thyroïdiens, mais persistance du **myxœdème prétibial.**

Observation n° 19

M^me^ B... Juliette, 31 ans. Cultivatrice.

ANTECEDENTS héréditaires : mère basedowienne.

MALADIE ACTUELLE. Déclenchée en 1967 par traumatisme psycho-affectif. Malade indisciplinée arrêtant le plus souvent trop tôt son traitement (Lugol).

Hospitalisée en 1969 dans le Service du P^r^ BOULARD.

I. Examen clinique.

1) **Ophtalmologique.** Exophtalmie bilatérale, 22 mm ex. H. modérée palpébrorétractile avec signe de Von Graefe. Rareté du clignement. Tremblement à la fermeture incomplète des paupières. A.V. 10/10 O.D.G. S.A. normal. F.O. artère cilio-rétinienne au niveau de l'œil droit, flou nasal physiologique à gauche. Motricité normale. C.V. normal au doigt. 2) **Thyroïdien.** B.T. 16. Goitre de volume modéré, vasculaire. R.A. 220 ms. 3) **Général.** Cardio-vasculaire : pouls à 100; bruits du cœur normaux. E.C.G. montre rythme sinusal. Neurologique : réflexes vifs. **Myxœdème prétibial typique** à tendance éléphantiasique, rougeâtre, dur, donnant à la face antérieure du tibia un aspect peau d'orange. Normal par ailleurs.

II. Bilan biologique.

H. normal. Gly. 1,06 g/l. U. 0,24 g/l. Chol. 2,05 g/l. Epreuve de fixation à l'iode 131 n'est pas réalisée du fait de thérapeutique antérieure le corps thyroïdien est saturé en iode. Recherches immunologiques : anticorps antithyroïdien négatif. **L.A.T.S. très positif** au test de MacKenzie.

III. Conclusion.

Maladie de Basedow avec exophtalmie modérée et myxœdème prétibial.

IV. Traitement

Carbimazole 6 comp./j. Centralgol 3 comp./j. Extraits thyroïdiens à 0,01 2 comp./jour.

EVOLUTION. 1) **Revue le 27 novembre 1969** après six mois de traitement. Exophtalmie stationnaire, 20 mm à D., 22 mm à G. (ex. H.) palpébrorétractile. Sur le plan thyroïdien : B.T. 5. Goitre stationnaire. R.A. 280 ms. Sur le plan thérapeutique : diminution du carbimazole 2 comprimés par jour.

2) **Revue en novembre 1970** après dix-sept mois de traitement. Augmentation de l'exophtalmie, surtout à droite (24 mm), plus modérée à gauche (20 mm). Sur le plan thyroïdien : aggravation du tableau clinique. B.T. 12,5. Goitre augmenté de volume. R.A. 200 ms.

EN RESUME. Exophtalmie bilatérale avec myxœdème prétibial évoluant dans le cadre d'une maladie de Basedow. Après un an de traitement, l'exophtalmie a disparu, la malade est thyroïdienne, mais le myxœdème persiste. Une intolérance au carbimazole (leucopénie) oblige l'arrêt de ce médicament et la prescription de Lugol. Après cinq mois de ce traitement mal suivi, **exophtalmie et thyroxicose réapparaissent.**

Observation n° 20

M. T..., 39 ans. Officier.

ANTECEDENTS. Collatéraux : une sœur a présenté un syndrome de Cushing.

Maladie actuelle. Débute en décembre 1969, environ deux ans **après hypophysectomie pour adénome hypophysaire,** qui avait entraîné le développement d'une acromégalie.

Hospitalisé en juin 1970 pour exophtalmie avec discrète insuffisance thyroïdienne.

I. Examen clinique.

1) **Ophtalmologique.** S.F. : depuis cinq mois environ, le malade accuse larmoiement, photophobie. Exophtalmie très nette bilatérale, 22 mm O.D., 24 mm O.G. (ex. H.), réductible, elle s'accompagne d'un léger œdème palpébral matinal et fugace. A.V. 10/10 à D., 10/10 f. à G. avec 0 + 0,50. S.A. hyperhémie conjonctivale très nette, mais pas de chémosis. F.O. normal O.D.G. C.V. au périmètre de Goldman : normal O.D., mais anormal O.G., **légère encoche nasale supéro-interne** au niveau des méridiens de 30° et 120°. 2) **Thyroïdien.** Pas de goitre, mais asthénie périodique, constipation plus ou moins marquée, frilosité traduisant une **discrète insuffisance thyroïdienne,** comme le confirme, d'ailleurs, le R.A. (400 ms), qui est à la limite de l'hypothyréose. 3) **Général.** Pas de syndrome poly-uropolydypsique surrénalien; T.A. 12-7; glycémie normale. Génital : pas de perturbations majeures, pas d'atrophie testiculaire. Normal par ailleurs.

II. Bilan biologique.

H. normal. U. 0,35 g/l. Gly. 0,90 g/l. Chol. 2,05 g/l. Lip. 5,60 g/l. Electrophorèse normale. Bilan thyroïdien : le traçage à l'iode montre une diminution importante de la fixation de l'iode 131 (24 p. cent après vingt-quatre heures). Scintigraphie : montre un hypofonctionnement. Radio-iodémie protéique nulle. En résumé un tableau d'insuffisance thyroïdienne. Bilan surrénalien : test à la métopyrone montre une bonne réponse des cortico-surrénales. Dosages immunologiques : anticorps antithyroïdiens négatifs; pas d'anticorps antithyréoglobuline actuellement décelable.

II. En conclusion.

Exophtalmie associée à une discrète insuffisance thyroïdienne et survenant dans le cadre d'une hypophysectomie pour acromégalie par adénome hypophysaire.

Observation n° 21

M. G... Claude, 37 ans. Dessinateur.

MALADIE ACTUELLE. Débute en septembre 1966 après « vacances agitées » par un syndrome d'hyperfonctionnement thyroïdien typique. Après deux traitements médicaux successifs, le malade est thyroïdectomisé le 4 juillet 1967 (« thyroïdectomie subtotale laissant en place un petit mur postérieur »).

Hospitalisé en avril 1970 dans le Service du P[r] BOULARD.

I. Examen clinique.

1) **Ophtalmologique.** S.F. discrets, mais présents, à type de picotement, surtout à D. **où d'ailleurs prédomine l'exophtalmie.** Exophtalmie bilatérale très marquée, O.D. 25 mm, O.G. 20 mm (ex. H.) Léger œdème du bord libre de la paupière supérieure. Légère rétraction. La semi-occlusion palpébrale met en évidence un tremblement très net. Motilité conservée O.D.G. F.O. et C.V. normaux. 2) **Tyroïdien.** B.T. 0. R.A. 280 ms. 3) **Général.** Normal.

II. Bilan biologique.

Epreuve de fixation à l'iode 131 : pas de signes d'hyperthyroïdie (24 p. cent après six heures). Radio-iodémie protéique 0,06 p. cent. Scintigraphie : hyperplasie du lobe droit dont le volume est suffisant pour assurer un bon fonctionnement endocrinien. M.B. + 4 p. cent.

III. En conclusion.

Exophtalmie bilatérale résiduelle secondaire à une thyroïdectomie. Mais la portion de thyroïde laissée en place s'est considérablement réactivée et assure par elle-même un fonctionnement thyroïdien normal.

IV. Traitement.

Paraoxypropiophénone phénobarbital, méthysergide, thyroxine 2 gouttes par jour.

EVOLUTION. Revu en octobre 1970 après sept sept mois de traitement. 1) Sur le plan ophtalmologique : les signes fonctionnels se sont légèrement aggravés avec **apparition d'une insuffisance de convergence** dans la vision de loin et de près. L'exophtalmie, stationnaire à D. (25 mm), a légèrement augmentée à G. (21 mm). Examen normal par ailleurs. 2) Sur le plan thyroïdien : B.T. 5. Légère tachycardie (92). R.A. 200-240 ms. Donc légère tendance à l'hyperfonctionnement du moignon thyroïdien. 3) Sur le plan thérapeutique : adjonction au traitement précédent d'avlocardyl 1 1/2 comp./j et de carbimazole 2 cp/j.

EN RESUME. Exophtalmie bilatérale résiduelle, après thyroïdectomie, sans caractère évolutif, après sept mois de traitement par freinateurs hypophysaires et thérapeutique thyroïdienne substitutive.

Observation n° 22

M^me^ D... Jacqueline, 46 ans. Hôtelière.

ANTECEDENTS héréditaires : maladie de Basedow chez la mère.

HISTOIRE DE LA MALADIE. Débute en 1962 à la suite de traumatismes émotifs et affectifs à répétition. Dans un tableau de névrose d'angoisse apparaissent : goitre, exophtalmie modérés et syndrome de thyrotoxicose périphérique. En mai 1965, traitement par l'iode 131 (4,5 millicuries). En novembre 1969, après un nouveau traumatisme affectif, apparition en une nuit d'**une exophtalmie maligne prédominant à l'œil droit** et traitée par Serpasil. **Hospitalisée le 28 juin 1970** dans le Service du P^r^ BOULARD pour exophtalmie résiduelle post-thérapeutique.

I. Examen clinique.

1) **Ophtalmologique.** S.F. : larmoiement surtout à droite. Exophtalmie très importante à D. 29 mm, O.G. 23 mm (ex. H.). Réductible, axile, mais ne s'accompagnant pas d'altéraitons cornéennes. Signe d'Enroth. Signe de Rosenbach. A.V. 10/10 O.D.G. F.O. et T.O. normaux. Motricité normale. S.A. légère hyperhémie conjonctivale. 2) **Thyroïdien.** B.T. 8. Goitre discret. R.A. 240 ms. 3) **Général.** normal, en particulier pas de signes de thyrotoxicose. Cardio-vasculaire : pouls 80; T.A. 13-8; auscultation cardiaque normale. Mais présence d'un **léger myxœdème prétibial.**

II. Bilan biologique.

H. normal. Gly. 0,85 g/l. U. 0,38 g/l. Chol. 2,90 g/l. Fixation de l'iode 131 : courbe d'allure hypermétabolique modérée. Radio-iodémie protéique élevée (2,02 p. cent). Scintigraphie : hyperfixation homogène. M.B. + 31 p. cent. Devant discordance entre clinique et syndrome biologique, on pratique un test de Werner rapide : ne modifie pas la courbe de fixation, donc la perte du « feed back » physiologique. Examens immunologiques : pas d'anticorps antithyroïdiens et antithyroglobuline, dosage de L.A.T.S. en cours, mais non parvenu.

III. En conclusion.

On se trouve en présence d'une exophtalmie résiduelle à forme diencéphalique, qui bénéficie d'un traitement riche en sédatifs centraux (Frénantol, Centralgol).

EVOLUTION. Revue en consultation le 1^er^ septembre 1970 après deux mois de traitement. Lègère diminution de l'exophtalmie : O.D. 26 mm et O.G. 21 mm (ex. H.). Disparition de l'œdème palpébral. Sur le plan thyroïdien : B.T. 6. Goitre diminué. R.A. 320 ms. Même traitement.

EN RESUME. Exophtalmie résiduelle après traitement par l'iode radioactif, à forme diencéphalique, en légère régression sous l'effet de la thérapeutique freinatrice hypophysaire.

Observation n° 23

M^me^ C... Geneviève, 53 ans. Sans profession.

MALADIE ACTUELLE. En 1968, application d'iode radioactif pour maladie de Basedow paraménopausique. **Depuis, exophtalmie droite séquellaire. Hospitalisée en avril 1970** dans le Service du P^r^ BOULARD pour bilan.

I. Examen clinique.

1) **Ophtalmologique.** Vue à la consultation à la Grave. Exophtalmie bilatérale prédominante à droite : O.D. 25 mm, O.G. 21 mm (ex. H.), axile, réductible. Légère rétraction de la paupière supérieure. S.F. gêne importante à droite (douleurs, picotements), notion de diplopie intermittente. A.V. O.D. 6/10 avec 160° — 1; O.G. 6/10 avec 30° — 1. S.A. normal, pas de lésions cornéennes. T.O. 18 mm O.D.G. C.V. légèrement remanié. Motricité normale (Lancaster normal). 2) **Thyroïdien.** B.T. 0. Pas de goitre. R.A. 280 ms. 3) **Général.** R.A.S., en particulier **pas de myxœdème prétibial,** mais notion d'**un ulcère de jambe** qui augmente avec l'exophtalmie et s'aggraverait en même temps que les troubles oculaires.

II. Bilan biologique.

H. normal. U. 0,35 g/l. Gly. 0,92 g/l. Chol. 2,5 g/l. Lip. 4,90 g/l. Electrophorèse normale. **Thyroïdien :** le traitement par l'iode 131 a entraîné un net abaissement du taux de fixation. La radio-iodémie protéique est normale (0,20 p. cent). Scintigraphie : pas d'hyperplasie thyroïdienne.

III. Traitement.

Extraits thyroïdiens 10 cg. Frénantol simple 6 comp. Désernil 1 1/2 comp.

EVOLUTION. Revue en novembre 1970, soit après sept mois de traitement. 1) Sur le plan ophtalmologique : la malade accuse une symptomatologie fonctionnelle traduisant une amputation partielle du champ visuel (ne voit pas les barreaux des fenêtres, ne voit pas toute la face des gens). A.V. O.D. 8/10 avec 160° — 1; O.G. 8/10 avec 30° — 1. S.A. R.A.S. Exophtalmie stationnaire O.D. 24 mm. O.G. 21 mm (ex. H.). F.O. dégénérescence maculaire bilatérale. 2) Sur le plan thyroïdien : persistance d'une hyperthyroïdie bien compensée par les extraits thyroïdiens.

EN RESUME. Exophtalmie bilatérale résiduelle survenant après thérapeutique radioactive stationnaire et ne présentant aucune tendance à l'aggravation.

Observation n° 24

M. B... Jean, 29 ans.

ANTECEDENTS personnels : traumatisme de l'œil gauche en 1963 nécessitant l'énucléation, suivie de la mise en place d'une prothèse.

MALADIE ACTUELLE. — Débute brutalement sans facteur déclenchant. Le 16 mars 1969, au réveil, le malade découvre une exophtalmie droite qui l'inquiète d'autant plus qu'il est monophtalme. Il consulte le Professeur BEC, qui découvre un goitre thyroïdien et adresse le malade au Professeur BOULARD pour bilan. **Hospitalisation.**

I. Examen clinique.

1) **Ophtalmologique.** Exophtalmie œdémateuse unilatérale, axile, non réductible (22 mm ex. H.), avec importante infiltration des paupières et de la conjonctive. L'occlusion complète est impossible. Grande difficulté à l'élévation. L'infiltration œdémateuse est si importante qu'au niveau de l'œil opposé la prothèse ne trouve plus sa place. A.V. O.D. 6/10. S.A. hyperhémie conjonctivale, léger piqueté cornéen, Fluo +, rendant compte du danger d'exposition cornéen, et traité par tifomycine et chibrocadron. F.O. R.A.S. 2) **Thyroïdien.** B.T. 16. Goitre diffus assez dur, vasculaire. R.A. 200 ms. 3) **Général.** Cardio-vasculaire : pouls à 90; T.A. 15-9; E.C.G. normal. Système nerveux : réflexes vifs. Normal par ailleurs.

II. Bilan biologique.

Fixation de l'iode 131 : hyperfixation avec angle de fuite. Scintigraphie : hyperplasie importante et diffuse. M. B. + 40 p. cent. Recherche d'**anticorps antithyroïdiens décelables** au 1/20e à l'épreuve d'hémagglutination passive.

III. Bilan radiologique.

Selle turcique petite.

IV. En résumé.

Exophtalmie maligne œdémateuse survenant spontanément dans le cadre d'une thyrotoxicose modérée.

V. Traitement.

Réserpine 1/4 mg trois fois par jour. Solupred 40 mg. Carbimazole 1 1/2 comp. par jour. Extraits thyroïdiens 2 gouttes.

EVOLUTION. 1) En cours d'hospitalisation, a présenté une ulcération cornéenne traitée par une **tarsorraphie.** Mais l'aggravation de l'exophtalmie a nécessité son retour dans le Service du Pr BOULARD en mai 1969. Bilan thyroïdien : B.T. 15. Goitre légèrement augmenté et soufflant. R.A. 200 ms. La prédominance des signes diencéphaliques sur les signes périphériques de thyrotoxicose conduit à la prescription du traitement suivant : Gardénal 6 cg/jour, Carbimazole 2 comp., Extraits thyroïdiens 2 gouttes, **Solupred 1 comp., Endocid 4 comp.,**

Désernyl 1 comp., Avlocardyl 1 1/2 comp. **Radiothérapie sur la région diencéphalo-hypophysaire (24 séances).**

2) **En octobre 1969,** après six mois de traitement. Exophtalmie 20 mm (ex. H.). Œdème palpébral et conjonctival. Disparition de toute lésion cornéenne. Sur le plan thyroïdien : goitre non toxique. R.A. un peu raccourci (240 ms).

EN RESUME. Exophtalmie maligne chez un monophtalme, à prédominance diencéphalique, favorablement influencée après quinze mois par la radiothérapie diencéphalo-hypophysaire et corticothérapie.

Observation n° 25

M^me^ M... Marie-Antoinette.

ANTECEDENTS personnels : en 1950, au Maroc, après l'explosion d'une bombe dans son magasin, la malade présente : canitie et vitiligo **témoignant déjà d'une certaine fragilité diencéphalique.**

MALADIE ACTUELLE. Débute en février 1970, après un nouveau traumatisme affectif. La malade accuse alors pendant une quinzaine de jours, des douleurs oculaires mal définies, pour lesquelles elle consulte un ophtalmologiste.

Hospitalisée le 23 février 1970 dans le Service du P^r^ BOULARD.

I. Examen clinique.

1) **Ophtalmologique.** S.F. douleurs oculaires à paroxysme nocturne. Exophtalmie œdémateuse, axile, peu réductible. O.D. 24 mm, O.G. 25 mm (ex. H.). Œdème palpébral important et hyperhémie conjonctivale. Occlusion palpébrale insuffisante. S.A. ulcérations cornéennes prenant la fluorescéine; bilatérales, elles imposent **deux tarsorraphies.** F.O. normal O.D.G. C.V. rétrécissement concentrique O.D.G. Motilité : gêne à l'élévation. 2) **Thyroïdien.** B.T. 7. Pas de goitre visible. R.A. 260 ms. 3) **Général.** Cardio-vasculaire : pouls 110; T.A. 14-8; auscultation normale. Normal par ailleurs.

II. Bilan biologique.

H. normal. U. 0,35 g/l. Gly. 0,90 g/l. Chol. 2 g/l. Electrophorèse normale. Epreuve de fixation de l'iode 131 : maximum de fixation à la première heure (45 p. cent). Radio-iodémie protéique élevée. Scintigraphie : hyperplasie modérée. Recherches immunologiques : anticorps antithyroïdiens négatifs; anticorps antithyroglobuline non décelables.

III. Radiologie.

Selle turcique plutôt petite avec pont interclinoïdiens.

IV. En conclusion.

Maladie de Basedow à prédominance diencéphalique traduite par une exophtalmie œdémateuse maligne bilatérale avec ulcérations cornéennes nécessitant tarsorraphies.

V. Traitement.

Cortancyl 60 mg. Frénantol 6 comp. Carbimazole 3 comp. Extraits thyroïdiens 2 gouttes. Gardénal 4 cg.

EVOLUTION. 1) Après deux mois de traitement. Exophtalmie en légère diminution, mais difficilement appréciable sous la tarsorraphie. Sur le plan thyroïdien : B.T. très améliorée (7), mais intolérance au carbimazole, qui entraîne une leucopénie et implique son remplacement par le Lugol officinal (XV gouttes × 3).

2) **Revue en octobre 1970**, après huit de traitement. Persistance d'une xophtalmie à prédominance droite (23 mm), mais ayant perdu tout caractère de malignité. Quatre mois après la libération des tarsorraphies, la cornée reste normale.

EN RESUME. Exophtalmie œdémateuse maligne bilatérale évoluant favorablement après contrôle de la thyrotoxicose et après corticothérapie, mais laissant une exophtalmie résiduelle à prédominance droite (23 mm) après huit mois de traitement.

HYPERTHYROIDES — FEUILLE DE SURVEILLANCE N°

Nom : Age : Date : Durée du traitement :

Signes	Barème de toxicité		Cotation du malade
Amaigrissement	Récent + Appétit	3 - 5	
	progressif sans appétit	2 - 3	
Cardiothyréose		7 - 8	
Tachycardie	100	4	
	95 — 100	3	
	90 — 95	2	
Mains chaudes et moites	Nettement	3	
	Peu	3	
Mains chaudes	Seulement	0,5	
Tremblement	Très marqué	3	
	Léger	1	
	Discret	0,5	
Hypersudation	Nette	1,5	
	Discrète	1	
Soif	Nettement augmentée	1,5	
	Discrètement augmentée	1	
Asthénie	Très marquée (Tabouret)	2	
	Discrète	0	

Résultats

Toxique 12
Subtoxique 8 - 12
Non toxique 8

Aspect de la thyroïde

Poids :
Pouls :
T.A. :
Souffle :
Thrill :

R.A.	Tour de cou	Cholestérol	Exophtalmie OD : OG :	Myxœdème prétibial	Anticorps anti. th.	L.A.T

TRAITEMENT

CONCLUSION

A propos de vingt-cinq observations relevées dans le Service du Professeur Boulard et à la Clinique ophtalmologique et de celles recueillies dans la littérature, une revue générale des nombreux travaux publiés nous a permis d'aboutir aux conclusions suivantes :

Sur le plan nosologique, il faut retenir que l'exophtalmie est rarement isolée et le plus souvent associée à des signes oculo-palpébraux, à un œdème péri-orbitaire, à une neuropathie, voire à une myopathie, réalisant ainsi un véritable syndrome, ce qui explique le terme d'ophtalmopathie endocrinienne utilisé par les auteurs anglo-saxons.

Sur le plan étiologique, si les désordres de l'axe hypophyso-thyroïdien apparaissent au premier plan, il convient de retenir la relative fréquence des exophtalmies au cours de syndromes de Cushing, de l'acromégalie et des myxœdèmes congénitaux ou acquis.

L'étude des formes cliniques a montré l'importance des formes unilatérales, qui posent de difficiles problèmes diagnostiques, en particulier avec les exophtalmies tumorales. Les formes associées à un myxœdème prétibial nous ont paru intéressantes par les problèmes pathogéniques qu'elles posent. Enfin, les formes selon le terrain ont permi de mettre l'accent sur la possibilité d'exophtalmies néonatales et chez les enfants.

Les recherches pathogéniques modernes accordent

une grande importance aux facteurs immunologiques exophtalmiants induits par des antigènes thyroïdiens (L.A.T.S.) ; mais ces travaux ne doivent pas faire oublier le rôle du facteur exophtalmiant (E.P.S.), isolé au sein de l'hormone thyréotrope, et du facteur diencéphalo-hypophysaire. L'articulation entre dérèglement diencéphalo-hypophysaire et les divers facteurs que nous avons évoqués est encore mal expliqué.

Enfin, les progrès thérapeutiques, possibles grâce à une meilleure connaissance physiopathologique de l'affection, permettent d'améliorer considérablement le pronostic et d'éviter la mise en œuvre des moyens chirurgicaux tels que décompression orbitaire ou intervention sur l'hypophyse qui, si elles sont efficaces, n'en laissent pas moins un grave déficit hormonal.

Vu :
Le Président de la Thèse,
DEODATI.

Vu :
Le Président de l'Université Paul-Sabatier,
L. LARENG.

Vu et permis d'imprimer :
Toulouse, le 1er février 1971.
Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
C. CHALIN.

BIBLIOGRAPHIE

1. ABSOE-HANSEN G., IVERSEN K. — Influence of the thyrotrophic hormone on connective tissue, pathogenic significance of mucopolysaccharides in experimental exophtalmos. — *Acta Endoc.*, 1951, 8, 90-96.
2. ABSOE-HANSEN G., IVERSEN K., WICHMANN R. — Malignant exophtalmos, muscular changes and thyrotrophin contents in serum. — *Acta Endoc.*, 1952, 11, 376-399.
3. ADAMS D. D. — The presence of an abnormal thyroid. Stimulating hormone in the sera of some thyrotoxic patients. — *J. Clin. Endoc.*, 18 juillet 1958, 699-712.
4. ALBEAUX FERNET M., GUIOT J., BRAUN S., ROMANI. — Results of surgical hypophysectomy in a case of malignant exophtalmo. — *J. Clin. Endoc. and Metab.*, 1956, 15, 1240-1246.
5. ALBEAUX FERNET M., CHABOT J., ROMANI J. D. — Exophtalmie œdémateuse traitée par l'hypophysectomie chirurgicale. Suite d'une observation avec recul de neuf ans. — Société d'Endocrinologie, 7 nov. 1963, in *Presse Méd.*, 1964, 72, 7, 416.
6. ALBERT. — The experimental production of exophtalmos in fundulus by means of anterior pituitary extracts. — *Endocrinology*, déc. 1945, 37, 389-406.
7. ALEMA G., STIRPE M., VANNI V. — Oftalmoplegia esoftalmiche tipo Parinaud. — Soc. Oftalm. Ital., Roma, 21-23 oct. 1965, in *Atti Soc. Oftalm. Ital.*, 1965, 23, 120-124.
8. APPELMANS M., MISSOTEN L., DEWOLF J. — L'exophtalmie endocrinienne. — *Bull. Soc. belge Opht.*, n° 143, 1966 (réunion du 26 juin), 588-624.
9. ARANOW H., DAY R. M. — Traitement de la thyrotoxicose chez des sujets atteints d'ophtalmopathie. — *Journ. Clin. Endoc.*, 1965, 25, 1.
10. ARON M. — Dosage de la T.S.H. dans l'urine. — *Ann. Endoc.*, 1951, 12, 994-1007.
11. ATERMAN (*in* LARCEBEAU). — Contribution à l'étude de l'exophtalmie œdémateuse maligne. — Thèse de Bordeaux, 1959.
12. BARRAQUER, CANADELL. — Exophtalmos producing factor in human serum. — *Ophtalmologica*, déc. 1956, 132, 324-381.
13. BASCHIERI L., NEGRI H., DELUGA F., SERNO L., CRAMA-ROSA L. — Inhibition de la thyréostimuline endogène et exogène par des sérums anti-T.S.H. de bœuf. Recherches sur l'animal et sur l'homme. — *Actualités endoc.*, 3e série, 1962, 287-301.

14. Bastenie P. A., Tagnon R. F. — Exophtalmie maligne avec ophtalmoplégie à la suite de traitements thyréo-inhibiteurs. *Acta Clin. belg.,* 19546, 1, 531.
15. Bastenie P. A., Tagnon R. F. — Le goitre exophtalmique sans hyperthyroïdie. — *Presse Méd.,* 1947, 55, 657-658.
16. Bastenie P. A., Bonnyns M. — Exophtalmies basedowiennes. Problèmes de diagnostic. — Journ. endoc. de la Pitié, Paris, 16-18 mai 1968.
17. Bazin S., Delaunay A. — Le métabolisme des mucopolysaccharides. — *Biol. Méd.,* juillet-août 1959, 48, 4, 351-441.
18. Becker D. V., Furth E. D. — Total surgical hypophysectomie in nine patients with Grave's disease : evidence for the extrapituitary maintenance of this desorder. — Vst Intern. Thyroid Conference, Rome, 1965, 506-602.
19. Berthaux P., Bridet F. — La nature du LATS. — *Rev. franç. Endoc. clin.,* « Nutrition et métabolisme », juillet-août 1968, IX, 4, 352.
20. Bock J., Stepanik J. — Glaucom bei thyreogeneus Exophtalmus. — *Ophtalmologica,* 1961, 142, 365-376.
21. Bonamour G., Rougier J. — Valeur séméiologique des exophtalmies bilatérales. — *Journ. Méd. Lyon,* 1951, 32, 385-396.
22. Bouzas A., Kostamis P., Constantinides C. (Athènes). — Etude de la myopathie oculaire et du potassium total échangeable de l'organisme dans diverses formes d'hyperthyroïdie. *Bull. et Mém. Soc. franç. Opht.,* 1968, 359-365.
23. Bonnet Mireille. — Les immuno-dépresseurs en ophtalmologie. In *Leçons de thérapeutique médicale oculaire,* mai 1970, n° 1.
24. Bowden A. N., Clifford Rose F. — Dysthyroid eye disease. Atrial of guanethidine ejoe chops. — *Brit. J. Ophtal.,* 1969, 53, 4, 246-251.
25. Brain R. W. — Exophtalmic ophtalmoplegia. — *Trans. Opht. Soc. U. Kingd.,* 1937, 57, 107-115.
26. Brain R. W., Russel. — Pathogenesis and treatment of endocrine exophtalmos. — *Lancet,* janv. 1959, 18, 7064, 109-115.
27. Brain R. W., Russel. — The diagnosis, prognosis and treatment of endocrine exophtalmes. — *Trans. Opht. Soc. U. Kingd.,* 1962, 82, 223-241.
28. Bregeat M. P., Valty S. (M^me^), Hamard H., Mondon H. — Les surprises d'une exophtalmie unilatérale. — *Bull. Soc. Opht. Fr.,* 1969, 69, 2, 146-149.
29. Bricaire H., Joly J. — La guanéthidine en pathologie thyroïdienne. — *Ann. Endoc.,* 1965, 26, 4, 431-437.
30. Bricaire H., Duperrat B., David V., Noury J. T. — Sur un nouveau cas de syndrome myxœdème prétibial éléphantiasique, exophtalmie et hippocratisme digital. — *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.,* 1968, 73, 6, 902-905.
31. Bricaire, Léprat J. — Orientation actuelle du traitement des exophtalmies basedowiennes. — *Vie Méd.,* mars 1970.

32. Brini A. — L'exophtalmie maligne endocrinienne. — *Strasbourg Mél.,* 1er janv. 1958, 9, 74-84.

33. Cant S. J., Lewis D. R. H., Harrison M. T. — Treatment of dysthyroid ophtalmopathy vorth local guanethidine. — *Brit. J. Ophtal.,* 1969, 53, 4, 233-238.

34. Catalino P. U., Stirpe M., Vanni V. — Classificazione e statistica dei casi di esoftalmo osservati nella clinica oculistica dell universita di Roma negli ultimi sette anni. — *Boll. Oculist.,* 1964, 43, 11, 763-774.

35. Catz B., Perzik S. L. — Thyroïdectomie totale et subtotale. Exophtalmie maligne et ses rapports avec le moignon thyroïdien restant. — Vst Intern. Thyroid Conference, Rome, 1968, 596-602.

36. Chaptal J., Jean R., Bonnet H., Meylan F. — Hyperthyroïdie congénitale transitoire. — *Pédiatrie,* 1967, 22, 2, 131-141.

37. Chenault Long J. — Lateral decompression of the orbit for thyroid exophtalmos. — *Proc. int. symp. « plastie and reconstructive surgery »,* C. V. Mosly C°, Saint Louis Publ., 1967, 463-470.

38. Cheng, Perkins E. S. — Thyroid disease and glaucoma. — *Brit. Journ. Opht.,* 1967, 51, 547-552.

39. Chilaris G., Tapta J. — Le traitement chirurgical de l'exophtalmie maligne. — *Arch. Soc. Opht. Grèce du Nord,* 1965, 14, 169-176.

40. Chirls A., Greenfield S. J. — Endocrine exophtalmos. — *J. Newark. Beth. Irs. Hosp.,* 1965, 16, 255-267.

41. Cleasby G. W. — Annual review : The orbit endocrine eye disease. — *Arch. Opht. Chicago,* 1967, 78, 5, 676-684.

42. Cooper R. — Introduction à l'orbitonométrie clinique. — Sten fert. — Kroesse Leiden, 1948.

43. Coury Ch. — La médecine de l'Amérique précolombienne, 95-96. Ed. Dacosta, 1969.

44. Crombie A. L,. Lawson A. A. H. — Adrenergic bloking agents. A double blind trail in the treatment of the eye signes of thyroid disorders. — *Brit. J. Opht.,* 1968, 52, 8, 616-620.

45. Danis P., Mahaux J. — Les exophtalmies simples et œdémateuses d'origine endocrinienne. — *Bull. Soc. belge Opht.,* 1951, 97, 1-108.

46. Dardenne M. U. — Tierexperimentale Erizeung und Verhinderung eines endokrinen Exophtalmus. — *Klin. Mbl. Augenheilk.,* 1966, 149, 3, 420.

47. Dardennes M. U. — Experimentale untersuchungen über Wesen und Beeinflussung die endokrinen Orbitopathie. — *Deutsch. Oph. Gesellschaft Heidelberg,* 1967, 67, 234-239.

48. Day R. M., Carroll F. D. — Corticosteroides in the treatment of optic nerve involvement associated with thyroid dysfonction. — *Trans. Am. Opht. Soc.,* 1967, 65, 41-51; *Arch. Opht. Chicago,* 1968, 79, 3, 279-282.

49. Decourt J., Doumic M., Michard J. P., Louchard J. — Action de la cortisone et de l'ACTH sur les exophtalmies œdémateuses. — *Vᵉ Hôp. Paris,* 20 janv. 1956, 4, 1, 10-24.

50. Decourt J. — Les exophtalmies endocriniennes et leur traitement. — *Méd. et Hyg.,* 30 août 1964, 651, 679-680.

51. Decourt J., Michard J. P., Mannand B. — Maladie de Basedow avec exophtalmie maligne traitée par une implantation intra-sellaire d'ytrium 90. — *Ann. Endoc.,* 1964, 25, 739-743.

52. Degennes L., Mahoudeau D., Bricaire H., Vuillaumey J. — Sur un cas d'exophtalmie maligne remarquablement influencée par des médicaments freinateurs de l'hypophyse. — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris,* juillet 1950, 23-24, 1313-1317.

53. Degennes L. — Les syndromes de Basedow d'origine diencéphalo-hypophysaire. — *Presse Méd.,* 17 janv. 1951, LIX, 41-46.

54. Der Kinde Ren, Houtstralanz, Schwarz. — *J. Clin. Endoc.,* mai 1960, 20, 712-718.

55. Dobyns B. M. — La thyréostimuline du lobe antérieur de l'hypophyse en tant qu'élément distinct du processus exophtalmiant. — *Endocrinology,* juin 1953, 52, 6, 705-711.

56. Dobyns B. M., Wilson L. A. — An exophtalmos producing substance in the sera of patients suffering from progressive exophtalmos. — *J. Clin. Endoc. Metab.,* nov. 1954, XIV, 11, 1393-1402.

57. Dorrington K. J., Munro D. S. — In *Clin. Pham. ter.,* 1966, 7, 788.

58. Duke, Elder. — Endocrine disorders. — In the text *Book of Ophtalmology,* V, 5478-5504.

59. Duke Elder. — Displacements of the globe. Proptosis and exophtalmos. — In the text *Book of Opht.,* vol. V, 5625-5636.

60. Duperrat B., David V., Lauret P. — Syndrome exophtalmie, myxœdème prétibial, hippocratisme digital chez une non-basedowienne. — *Sem. Opht. Paris,* 1967, 43, 58, 2671.

61. Elsas J. L., Whittemore R., Burrow G. N. — Maternal and neo natal Grave's disease. — *J. Amer. Med. Ass.,* 1967, 200, 3, 250-252; analyse in *Opht. Lit. Lard.,* 1967, 21, 1, 98.

62. Essler E., Papst W. — Die Bedentung der Electromyographie fur die analyse von mobilitätsstörungen der Angen. — *Opht. Fosc.,* 1963, 57, 52-90.

63. Fajans S. S. — Hyperthyroidism in a patient with post partum necrosis of the pituitary case report and implications. — *J. Clin. Endoc. Metab.,* 1968, 18, 271-277.

64. Freedman A., Jones B. R. — Surgical problemes in dysthyroid eye disease. — *Trans. Opht. Soc. U. Kingd.,* 1967, 87, 431-445.

65. Frisen L., Tengroth B. — On the occurence and nature of exophtalmogenic substances especially in human serum. — *Acta Opht. Kbh.,* 1965, 43, 496-513.

66. GARBER I. — Methyl prednisolone in the treatment of exophtalmes. — *Lancet,* 1966, 1, 7444, 958-960.

67. GAUDIER B., PONTE C., NUYTS J. P., DEBRUXELLES P., RYCKEWAERT P. — La maladie de Basedow chez l'enfant; quelques particularités séméiologiques à propos de quatre observations. — *Pédiatrie,* 1968, 23-5, 503-515.

68. GILBERT DREYFUS M. M., SAVOIE J. C., BERNARD D., WEIL E., SEBAOUN J. — L'épreuve à la post-hypophyse dans l'exploration de la fonction hyroïdienne. — *Presse Méd.,* 68, 1947-1960.

69. GILBERT DREYFUSS M. M. — Le LATS. — In *Rev. franç. Endoc. clin.,* « Nutrition et métabolisme », août 1968, IX, 4, 351-366.

70. GITTER K. A. — Time amplitude (A mode) ultrasonography in the diagnosis of unilateral proptosis.. — In GOLDBERG and SARIN L. K. : « Ultra sonics in ophtalmology diagnostic and therapeutic applications », 201-203. W. B. Saunders C°, Philadelphie.

71. GUINET M. P. — Etude clinique des manifestations oculaires dans l'hyperthyroïdie. — *Sem. Hôp. Paris,* 14 nov. 1956. 32, 67, 3487-3496.

72. — Conceptions actuelles sur les hyperthyroïdies. — *Soc. Opht. Lton,* 22 juin 1969, 817-825.

73. GRAEBER. — Le traitement de l'exophtalmie maligne par irradiation hypophysaire avec les rayons X. — *Klin. Mbh. Augenheilk.,* 1966, 149, 1, 177.

74. GREIG W. R., ABOUL KHAIR S. A., MOHAMED S. D., CROOKS J. — Effet of the treatment of thyrotoxicosis in exophtalmos. — *Brit. Med. J.,* 1965, 2, 5460, 509-510.

75. GUTMAN A. — Piezometer, zur diagnose retrobulbäner orbitages glurilste. — *Dtsch. Augenheilk.,* 1972, 63, 136.

76. HADDAD H. M. — Radiosulfate retention in orbital tissues. Relationship to thyrotropic exophtalmos. — Acta II Proceedings of the XIX Intern. Congress of Ophtalmology, New Delhi, 1962, 1351.

77. — Relationship of sulfatase activity to radio sulfate uptake in the Guinea pig orbital tissue effect of T.S.H. — *Invest. Ophtal. S.,* fév. 1966, 81-87.

78. — Relation de l'acide sialique orbitaire et de l'exophtalmie endocrinienne. — *Acta Opht.,* 1967, 45, 623-630.

79. — Humoral factors in endocrine exophtalmos. — *Survey Opht.,* fév. 1967, 12, 1-11.

80. — Endocrine exophtalmos. Humoral orbital factors. — *J. Am. Med.,* 1967, 199, 8, 559-562.

81. — Tonography and visual fields in endocrine exophtalmos; report of twenty-nine patients. — *Am. J. Opht.,* 1967, 64, 1, 63-68.

82. — Needle aspiration of malignant progressive endocrine exophtalmos. — *Arch. Opht. Chicago,* 1968, 80, 6, 703-704.

83. Hales I. B., Hyhill J., Runole F. F., Hackey I. R., Perry B. Relation of eye signs in Graves's to circulating antibodies to thyroglobuline. — *Lancet,* 1, 468-469.
84. Hamolsky H. W. — Auto immune thyroiditis. — *J. Newark Beth. Isr.,* Hosp., 1965, 11, 239-250.
85. Henderson J. W. — Optic neuropathy in exophtalmic goiter. *Arch. Opht.,* 1968, 59, 4, 471-480.
86. Hertel E. — In *Arch. Opht.,* 1905, 60, 171.
87. Horst V., Ullerich K. — Hypophysen Schilddrüssen. Erkrankenigen und endocrine Ophtalmopathie. — *Bucherci des Augenarztes,* 31. Stuttgart, Enke, 1958.
88. Horster F. A., Schleusener M., Schimmelpfennig K. — Neue Befeunde zur Pathogenese der basedowschen Krankheit. — *Dtsch. Med. Wschr.,* 1967, 2, 14, 661-666.
89. Hugonnier R., Magnard P. — Les paralysies oculomotrices au cours de la maladie de Basedow. — *J. Méd. Lyon,* 1965, 46, 1076, 859-865.
90. Hugonnier R., Magnard P. — La diplopie au cours de la maladie de Basedow. — *Bull. et Mém. Soc. franç. Opht.,* 1967, 437-444.
91. Irger I. M., Shtulman D. R., Demiyanova V. I. — Orbitotomie transcrânienne décompressive dans l'exophtalmie maligne. (En russe.) — *Vestr. Oftal.,* 1964, 77, 5, 61-66.
92. Jozsa L., Szederkenyig, Perneczky M., Lusztig G. — *Szemeszet,* sept. 1964, 101, 139-143.
93. Justin Besançon, Klotz H. P. — L'exophtalmie œdémateuse. *Sem. Hôp. Paris,* oct. 1947, 23, 38, 2302-2303.
94. Klotz H. P. — Notes on the pathogenesis of œdematous exophtalmos (a cas treated by iritra hypophyseal radioactive gold). — *Ann. Endoc. Paris,* 1967, 28, 484-490.
95. Koutras D. A., Alexander W. D. — Effet de la thyroxine sur l'exophtalmie au cours de la thyrotoxicose. — *Brit. Med. Journ.,* 1965, 1, 5433, 493-495.
96. Kriss J. P., Pleshakov V., Chien J. R. — In *J. Clin. Endoc.,* 1964, 24, 1005.
97. Kriss J. P., Pleshakov V., Rosenbaum A. L. et coll. — Studies on the pathogenesis of the ophtalmopathy of Graves's disease. — *J. Clin. Endoc.,* 1967, 27, 582-593.
98. Kroll A. J., Casten V. G. — Dysthyroid exophtalmos. Palliation by lateral orbital decompression. — *Arch. Opht. Chicago,* 1966, 76, 2, 205-210.
99. Kroll A. J., Kuwabarat. — Dysthyroid ocular myopathy. — *Arch. Opht.,* 1966, 244-255.
100. Kuchle H. J., Guizetti. — Zur differential diagnose des einseitigen endokrinen Exophtalmos. — *Klin. Mbl. Augenheilk.,* 1965, 147, 4, 606-607.
101. Kuchle H. J. — Contribution à l'étude clinique de l'exophtalmie unilatérale chez l'enfant. (Beitrag zur klinik des eninseiti von exophtalmus in kindesalter). — *Dtsch. Opht. Ges.,* 1968, 69, 116-121.

102. — Therapeutique de l'ophtalmopathie endocrinienne. — *Dtsch. Med. Wschr.*, 1968, 93, 31, 1487-1488.

103. Kurihara H., Noguchi A., Oozeki Y., Sato S. — An evaluation of the long acting thyroid stimulator in hyperthyroidism. *V^e Int. Thyr. Conf.*, Rome, 1965, 613-616.

104. Langenham M. — Mesure instrumentale de la réductibilité de l'œil dans l'orbite. — *Dtsch. Augenheilk.*, 1910, 24, 417.

105. Larcebeau S. — Exophtalmie œdémateuse maligne. — Thèse Bordeaux, 1959.

106. Laroche Cl., Bricaire H., Gilbert Dreyfus, Hamburger J. — Comment traiter les exophtalmies endocriniennes. — *Presse Méd.*, 14-21 juillet 1962, 70, 34, 1653-1654.

107. Lazar M., Weiner M. J., Leopold J. H. — Treatment of uveitis with methotrexate. — *Amer. J. Opht.*, 1969, 67, 3, 383.

108. Lazorthes G., Espagno J., Arbus L., Zadeh J., Lazorthe Y. — Exophtalmie unilatérale par atteinte des parois orbitaires. (Diagnostic différentiel avec les autres causes.) — *Revue Oto-Neuro-Opht.*, 1969, 41, 2, 93-94.

109. Leben-Sohn J. E. — The eyes signs of Graves' disease. — *Am. J. Opht.*, 1964, 680-681.

110. Lederer. — Action favorable de la folliculine sur certains cas d'exophtalmie basedowienne. — *Ann. Oculist.*, 1948, 181, 37.

111. Lee, Bronsky, Waldstein. — Studies of thyroid and sympathic nervas system interrelationship. Effets of guanethidine on manifestations of hyperthyroidism. — *J. Clin. Endoc. Metab.*, 1962, 22, 9, 879.

112. Lemarchand-Béraud Th., Scazziga B. R., Vannotti A. — Dosage immunologique de la T.S.H. — *Schweiz. Med. Wschr.*, 1966, 96, 718.

113. Leprat. — Les exophtalmies endocriniennes. — *Clin. Opht.*, 1969, 119-125.

114. Linquette H., Laine E., François P., Gérard A., Fossati P. — Un cas d'exophtalmie œdémateuse traitées par section de la tige pituitaire. — *Ann. Endoc.*, 1961, 22, 493-499.

115. Linquette M., François P., Fossati P., May J. P., Lebrun H. Les manifestations oculaires de la maladie de Basedow. Considérations thérapeutiques à propos de 51 observations. *Lille Méd.*, 1963, 8, 3, 210-220.

116. Linquette M. — Action d'une substance antisérotonine sur les manifestations oculaires de la maladie de Basedow. — *Concours Méd.*, 1963, 85, 20, 3234.

117. Linquette M., May J. P., Fossati P., Racadot A. — Catécholamines et thyrotoxicose. Intérêt de la guanéthidine sur les manifestations de l'hyperthyroïdisme. — *J. Clin. Endoc. Metab.*, 1965, 6, 31-38.

118. Linquette M., Fossati P., Decoul M., Racadota. — Recherches des facteurs thyréotropes T.S.H. et L.A.T.S. dans les syndromes hyperthyroïdiens. — *Rev. franç. Endoc. clin.*, « Nutrition et métabolisme », août 1968, IX, 4, 353.

119. Long J. C., Ellis G. D. — Temporal decompression of the orbit for thyroid exophtalmos. — *Amer. J. Opht.*, 1966, 62, 6, 1089-1098.
120. Long J. C. — Surgical managements of the tropias of thyroid exophtalmos. — *Arch. Opht.*, 1965, 634.
121. Ludwig A. W. — Les acides mucopolysaccharides dans l'exophtalmie endocrinienne. — *Proc. Soc. Ex. Biol. Med.*, 1950, 73, 177.
122. Luedde W. H. — A new method of measurement in exophtalmos.
123. MacKenzie J. M. — Studies on the thyroid activator of hyperthyroidism. — *J. Clin. Endoc.*, 1961, 21, 635.
124. MacKenzie J. M., Williamson A. J. — *Clin. Endoc.*, 1966, 26, 518.
125. MacKenzie J. M. — In recent progr. *Hormone Res.*, 1967, 23, 1.
126. — In *J. Clin. Endoc.*, 1968, 28, 596.
127. MacKenzie J. M., MacCullagh F. P. — *J. Clin. Endoc.*, 1968, 28, 1177.
128. MacMillan Moss H. — Expanding lesions of the orbit. A clinical study of 230 consecutive cases. — *Amer. J. Opht.*, 1962, 54, 761-770.
129. Macoul K. L., Dellaporta A. — Acute endocrine ophtalmopathy in a twelve years old boy with long acting thyroid stimulator. — *Brit. J. Opht.*, 1969, 53, 3, 203-206.
130. Mahaux J. — Le rôle du principe hypophysaire thyréostimulant dans le syndrome de l'infiltration aqueuse prétibiale et tissulaire. — *Acta Cl. belge*, mars-avril 1949, IV.
131. — L'exophtalmie œdémateuse basedowienne et ses symptômes associés. Rôle du principe hypophysaire thyréostimulant. — *Science Méd. prat.*, avril 1950.
132. Mahaux J., Nagel. — Le LATS. — *Rev. franç. Endoc. clin., Nutr. et Métab.*, août 1968, IX, 4, 351-366.
133. Mann I. — Exophtalmic ophtalmoplegia and its relationship to thyrotoxicosis. — *Am. J. Opht.*, 1946, 29, 654.
134. — The orbital endocrine problem. — *Oph. Litterature*, 1948, 1, 343.
135. Masse R., Caraes J., Jego A. — Un cas de myxœdème prétibial et exophtalmie œdémateuse. — *Bull. Soc. Derm. Syph.*, 1968, 75, 1, 71-74.
136. Means J. H. — Hyperophtalmopathie graves disease. — *Am. Int. Med.*, 1945, 23, 779-789.
137. Meriwether P. L. — Malignant exophtalmos complicated by papilloedema. — *Am. J. Opht.*, 1966, 577.
138. Mertz D. P., Stelzer M. — Zur pathogenetischen Bedeutung hypophysärer Faktoren bei der endokrinen Ophtalmopathie. *Dtsch. Med. Wschr.*, 1969, 94, 1, 27-31.
139. Millard G. T. — Guanethidine drops in thyroide eye diseases. *Trans. Opht. Soc. U. Kingd.*, 1968, 88, 677-679.
140. Mornex R. — Les exophtalmies endocriniennes. — *Conf. lyonn. Opht.*, janv. 1956, 23, 1-12.

141. — Thèse de Lyon, 1950.

142. Muller W., Schemmel K., Uthgennant H., Weissbecker L. — Le traitement de l'exophtalmie maligne par thyroïdectomie totale. — *Dtsch. Med. Wschr.*, 1967, 92, 46, 2103-2106.

143. Mulvany J. H., Glas S. — The exophtalmos of hyperthyroidism. *Am. J. Opht.*, 1944, 27, 589-612, 693-712, 820-832.

144. Murray-Saffran. — Hypothalamus et hypophyse. — *L'Hormone*, 1958, 11, 2, 2-18.

145. Naffziger H. C. — Pathologic changes in orbit in progressive exophtalmos with special reference to alterations in extra ocular muscles and optic disease. — *Arch. Opht.*, 1933, 9, 1-12.

146. Offret C. — Exophtalmie maligne de la maladie de Basedow. Thèse de Paris, 1945.

147. Ogura J. H. — Trans antral orbital decompression for progressive exophtalmos. — *Med. Clin. N. Am.*, mars 1968, 52, 399-400.

148. Osler W. — Principles and practice of medecine designed for the use of practitioners and students of medecine, 3rd ed., p. 83. — Appleton, N. Y., 1898.

149. Ossoinig K., Seher K. — Ergebenisse der ultra schalldiagnostik orbitaler tumoren. (Résultats du diagnostic par les ultra sons des tumeurs orbitaires.) — *Klin. Mbl. Augenheilk.*, 1967, 151, 4, 519-524.

150. Ossoinig K. — Der Beitrag der Echographie zur Diagnostik des Exophtalmus im Kindesalter. — *Ber. Dtsch. Opht. Ges.*, 1968, 69, 98-104.

151. Ozanicks V. — The reactions of various types of fat transplanted into the orbit of Guinea pig. prior to the development of exophtalmos. — *Ann. Opht.*, 1949, 32, 1557.

152. Paufique L., Papillon J., Guinet P. — Traitement roentgenthérapique des exophtalmies œdémateuses sans hyperthyroïdies. — *J. Radiol. et Electroradiol.*, 1951, 32, 21-26.

153. Perrault M., Vignalou J. — La paraoxypropiophénone, freinateur hypophysaire de synthèse dans le traitement de la maladie de Basedow. — *Thérapie*, 1949, IV, 3, 120-125.

154. Perry E., MacCulliagh, Calmen M., Gardner J. — Neuf cas d'hypophysectomie chirurgicale. — *J. Clin. Endoc. Metab.*, 1957, 17, 11, 1277-1292.

155. Pimstone B. L., Holfenberg R., Black E. — Parallel essays of thyrotrophin, long acting thyroid stimulator and exophtalmos producing substance in endocrine exophtalmos and pre tibial myxœdema. — *J. Clin. Endoc.*, 1964, 24, 976-982.

156. Pinchera A., Liberti P., Badalamenti G. — *Folia Endoc.*, Roma, 1966, 18, 522.

157. Piegge A. — Une nouvelle méthode de mesure de la réductibilité du globe. — *Kin. Monast. Augenh.*, 1931, 87, 584.

158. Pochin, Rundle. — Disposition of adipose tissue between oculor muscle fibers in thyrotoxicosis. — *Clin. Sc.*, 1949, 8, 89.

159. POHJANPELTO P. — The thyroid gland and intra ocular pressure. Tonographic study of 187 patients with thyroid disease. — *Acta Opht. Kbh.,* suppl. 97, 1968, 9-70.

160. POHJOLA S. — Unilateral exophtalmos with special reference to endocrine exophtalmos and pseudo tumor. — *Acta Opht.,* 1964, 42, 456-464.

161. PRAME G. — Proteins in retrobulbar tissue fluid from crucian carps with E.P.S. induced exophtalmos. — *Exp. Eye Res.,* 1969, 8, 1, 21-26.

162. REHNL. — *Klin. Wschr,* 1884, 21, 163.

163. REICHLIN S., HADDAD H. M. — Influence of thyreotrophin on radio sulfate uptake by orbital and other tissues of the Guinea pig. — *J. Lab. Clin. Med.,* janv. 1963, 61, 44-50.

164. REYES F., LOO H. — Cours de séméiologie de la glande thyroïde. *Rev. Méd. Paris,* 1968, 9, 11, 699-710.

165. RICHARDSON J., WALSH M. — Uveal effusion as a signe of myxœdema. — *Brit. J. Opht.,* 1969, 53, 8, 557-560.

166. RINTELEN F. — Exophalmus in Kindesalter. (L'exophtalmie chez l'enfant.) — *Ber. Dtsch. Opht. Ges.,* 1968, 69, 87-98.

167. ROITT I. M., DONIACH D., CAMPBELL P. N., HUDSON R. V. — Auto antibodies in Hashimoto's disease (lymphadenoid goiter). — *Lancet,* 1956, 2, 820.

168. ROSE E. — The eye and the endocrines. — *Am. J. Opht.,* 1965, 59, 1-8.

169. ROUHER J., CANTAT (M^lle^), BELIN. — A propos du pouvoir exophtalmiant du sérum humain. — *Ann. Ocul.,* juillet 1961, 120, 7, 634.

170. RUNDLE, POCHIN. — The orbital tissue in thyroxicose a quantitative analysis relating to exophtalmos in orbital tumour and Graves' disease. — *Lancet,* 1945, 1, 51.

171. RUSSEL D. — The distribution of unstriped muscle in the human peri orbita and its possible significance in exophtalmos. — *J. Physio.,* Londres, 1936, 87, 63.

172. SAVOIE J. C. — L'activateur thyroïdien à action prolongée (L.A.T.S.) et le mécanisme des hyperthyroïdies. — *Rev. franç. Et. Clin. Biol.,* 1967, XII, 941-945.

173. SAVOIE J. C., MASSIN J. P. — Actions extrathyroïdiennes du L.A.T.S. — *Rev. franç. Endoc. Clin., Nutrit. et Métab.,* juillet-août 1968, IX, 4, 353-357.

174. SCHIRMER K. E. M. D. Montréal. — Mesure du diamètre intercornéen appliqué au facteur d'exophtalmie. — *A. J. O.,* 1962, 973.

175. SCHOKAERT J. A. — Hyperplasie of thyroid and exophtalmos from treatment wich anterior pituitary in young duck. — *Proc. Coc. Biol.,* N. Y., 1931.

176. SCHULTZ R. O., BRADLEY A. E., HAMILTON H. E. — Bio assay for an exophtalmos producing substance in human serum using the atlantic rinnow. — *A. J. O.,* SO., 1960, 2, 783.

177. SCHULTZ R. O., VAN ALLEN N. W., BLODIF C. — With an electromyographic study of patetic extra ocular muscles. — *Arch. Opht.*, 1960, 63, 217-225.
178. SCHULTZ R. O., RICHARDS R. D., HAMILTON H. E. — Asymetric proptosis. — *Amer. J. Oph.*, 1961, 52, 10-15.
179. SCHWARZ F., KINDEREN P. J., HOUSTRA LANZ M. B. — The correlation between exophtalmos producing substances. — *Acta Endoc.*, 1966, 51, 359-368.
180. SCHWARZ F., KINDEREN P. J., HOUSTRA LANZ M. B. — Substance exophtalmiante trouvée chez des malades avec syndrome de Cushing et acromégalie. — *Med. T. Gen.*, 1963, 107, 2004-2006; analyse in *Opht. Lit.*, Londres, 1963, 17, 5, 691.
181. SEDAN J., FARNARIER G. — Techniques modernes d'investigation en ophtalmologie. — Masson et Cie, édit., Paris, 1961.
182. SENDRAIL H., VIRENQUE J., BRU A., DENARD Y., GLEIZES L. — Diagnostic et traitement des hyperthyroïdies. — *Rev. Méd. Toulouse*, fév. 1966, II, 2, 145-162.
183. SHIBUSAWA. — Rôle du T.R.F. In « Les conceptions actuelles sur les hyperthyroïdies » (Guinet). — *Soc. Opht. Lyon*, juin 1968, 817-823.
184. SIMONIN H., SARACCO, L'EFINE BOUYRIE, VOLA. — Traitement par les immunosuppresseurs de l'exophtalmie maligne. — *Bull. Soc. Opht. Fr.*, 1969, 69, 2, 211-213.
185. SLANSKY H. H., KOLBERT G., GARTNER S. — Exophtalmos induced by steroids. — *Arc. Opht.*, 1967, 579-581.
186. SMELSER Ph. D. — Water and fat content of orbital tissues of Guinea pigs with experimental exophtalmos produced by extracts of the anterior pituitary gland. — *Am. J. Opht.*, 1943, 140.
187. SMELSER G. K., OZANICKS V. — Studies on the nature of the exophtalmos producing principe in pituitary extracts. — *Am. J. Oph.*, juillet 1954. XXXVIII, 107-122.
188. SMELSER Ph. D. — Experimental studies in exophtalmos. — *Am. J. Opht.*, 1962, 54, 929.
189. STELL P. M. — Trans antral orbital decompression in malignant exophtalmos. — *J. Laryng. London*, 1968, 82, 7, 613-621.
190. TALAIRACH J., BONIS A., SZIKLA G., TOURNOUX P., BANCAUD J., MEMPELL E. — Destruction stéréotoxique de l'hypophyse non tumorale par les isotopes radioactifs. — *Presse Méd.*, 1962, 70, 1449-1451.
191. TALLBERG Th. — Thèse Méd., Helsinki, 1964, 91, 065.
192. TENGROTH B., BOGREN M., BACKRISSON N. — Human exophtalmometry. — *Acta Opht.*, 1964, 42, 864-874.
193. TENGROTH B. — A comparison between the measurements from Hertel's exophtalmometer and a new radiographic methode. *Acta Opht.*, 1964, 42, 855-858.
194. THOMAS, WOOD. — Progressive exophtalmos following thyroidectomy. — *Bull. John Hopkins' Hosp.*, 1936.

195. VAIL D. — The treatment of post thyrotoxic exophtalmos. The suggested use of dextro thyroxine. — *Am. J. Opht.*, 1961, 52, 145-155.
196. VANNI V., VOZZA R. — Campertamento del tono oculare in vari tipi di esoftalmo. — *Boll. Oc.*, 1960, 39, 53, 189-197.
197. VIGNALOU, BERTEAUX, COLAS. — Les exophtalmies endocriniennes. — *Gaz. Hôp. Paris*, 1954, 127, 897.
198. VIGNALOU J., METZGER J., ARON-ROSA (Mme), GODDE-JOLLY (Mme), MORAX P. V., LEMARCHAL A., BECK H. — Quatre cas d'exophtalmie œdémateuse maligne avec troubles de la circulation veineuse de retour. — *Soc. Endoc.*, séance du 12 nov. 1969.
199. VOE (DE) A. R. — Exophtalmus. I. Thyroid exophtalmos. II. Non thyroid exophtalmos. — *Highlights Opht.*, 1964, 7, 4, 255-263.
200. WALSH T. E. — Decompression of the orbit : trans antral ethmoidal approach. — *Proc. Int. Symp, « Plastic and reconstruc eye surgery »*, 471-477. C. V. Mosly Co, Saint Louis Publ., 1967.
201. WATSON P. G. — An instrument for measuring ocular displacement, the ocular topometer. — *Trans Opht. Soc. U. Kingd.*, 1967, 87, 409-430.
202. WEEKERS R., PRIJOT E., LAVERGNE G. — Mesure de la pression oculaire, de la résistance à l'écoulement de l'humeur aqueuse et de la rigidité dans les exophtalmies endocriniennes. — *Ophtalmologica*, 1960, 139, 382-392.
203. WEGELIUS O., NAUMANN J., BRUNISH R. — Uptake of S 35 Labeled sulfate in the hardarian and the neutral lacrymal glands of the Guinea pigs during stimulation with ophtalmologic pituitary agents. — *Acta Endoc.*, janv. 1959, 30, 53-60.
204. WERNER S. C., SPOONER M. — A new and simple test for hyperthyroidism employing triiodothyronine and the twenty-four hours I. 131 method. — *Bull. N. Y. Acad. Med.*, 1955, 31, 137.
205. WERNER S. C. — La delta hydrocortisone dans le traitement d'urgence des exophtalmies malignes. — *Lancet*, 1966, 1, 7445, 1004-1007.
206. WERNER S. C., FEIND C. R., AIDA M. — Maladie de Graves et thyroïdectomie totale. — *New Engl.*, 1967, 276, 132-138.
207. WIDDELITZ M. M., RUPP J. J., KERN J. — Hypothyroïdie idiopathique et exophtalmie. — *Am. J. Opht.*, 6 juin 1962, 53, 1018-1020.
208. WONG V. G., HERSH E. M. — Methotrexate in the therapy of cyclitis. — *Trans Am. Acad. Opht. Oto Laryng.*, 1965, 69, 279-294.

Imp. Toulousaine (Vve LION), 16, rue Lakanal. — TOULOUSE.
Dépôt légal 1er trim. 71, Aa 607